



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ο ρόλος της διατροφής στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της
ινομυαλγίας»**

Τσιούκα Κωνσταντίνα

Φυσικοθεραπεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κατσιάρη Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογία – Ρευματολογία, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος τριμελούς επιτροπής

Μπονώτης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος τριμελούς επιτροπής

Λάρισα, 2021



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



“The role of diet in relieving the symptoms of fibromyalgia”

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες	5
Περίληψη.....	6
Κεφάλαιο 1 ^ο : Ινομυαλγία	9
Ορισμός	9
Κλινικά συμπτώματα.....	9
Αιτιολογία.....	11
Παθογεννητικοί μηχανισμοί.....	11
Διάγνωση.....	13
Σχετιζόμενες συννοσηρότητες.....	14
Αντιμετώπιση.....	17
Κεφάλαιο 2 ^ο : Αιτιολογία ινομυαλγίας	19
2.1 Γονιδιακές επιδράσεις.....	19
2.2 Φλεγμονή.....	20
2.3 Μεταβολισμός και λειτουργία μυών	21
Κεφάλαιο 3 ^ο : Διατροφή και ινομυαλγία	24
3.1 Παχυσαρκία και μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών	24
3.2 Λήψη βιταμινών.....	26
3.2.1 Βιταμίνες του συμπλέγματος Β.....	27
3.2.2 Βιταμίνη D.....	27
3.2.3 Πρόσληψη μαγνησίου	28
3.2.4 Πρόσληψη σεληνίου.....	30
3.3 Λήψη αντιοξειδωτικών.....	31
Κεφάλαιο 4 ^ο : Πιθανή θεραπευτική δράση διατροφής.....	33
4.1 Λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων.....	33
4.1.1 Συμπληρώματα κρεατίνης	33
4.1.2 Συμπληρώματα βιταμίνης D	33
4.1.3 Λήψη αντιοξειδωτικών παραγόντων.....	36
4.1.4 Λήψη Mg.....	37
4.2 Πρόσληψη FODMAP.....	39
4.3 Πρόσληψη γλουτένης.....	39
4.4 Διατροφικές παρεμβάσεις.....	40
4.4.1 Ελαιόλαδο	40
4.4.2 Αρχαία σιτηρά	41

4.4.3 Γλουταμινικό νάτριο (MSG) και ασπαρτάμη.....	41
4.4.4 Μεσογειακή διατροφή	42
4.4.5 Χορτοφαγική διατροφή (Vegetarian diet)	43
Συμπεράσματα	44
Βιβλιογραφικές Αναφορές	45

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά για την καθοδήγηση την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κ. Χριστίνα Κατσιάρη. Η εργασία αυτή αφιερώνεται πρωτίστως στην οικογένεια μου, καθώς με την αγάπη, την καθημερινή στήριξη και την θετική τους σκέψη συνέβαλαν στην εκπλήρωση των στόχων μου.

Περίληψη

Η ινομυαλγία αποτελεί μία αρκετά κοινή πάθηση που προσβάλλει κατά κύριο λόγο της γυναίκες σε μεγαλύτερο ποσοστό. Χαρακτηρίζεται από έντονους μυϊκούς πόνους που εμφανίζονται σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος ενώ σχετίζεται και με άλλες συννοσηρότητες όπως γαστρεντερικά προβλήματα, άλλες ρευματοπάθειες κ.α. Προς το παρόν τα αίτια της εμφάνισης ινομυαλγίας δεν είναι γνωστά όμως έχουν ενοχοποιηθεί η φλεγμονή, η κληρονομικότητα, η ανώμαλη λειτουργία των σκελετικών μυών καθώς και η γαστρεντερική χλωρίδα σαν αίτια εμφάνισής της.

Στην παρούσα έρευνα θα μελετηθεί η πιθανή θεραπευτική δράση της διατροφής απέναντι στην ινομυαλγία τόσο σε επίπεδο μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών όσο και σε επίπεδο είδους διατροφής και χαρακτηριστικών της. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως εντοπίζεται μία θετική συσχέτιση μεταξύ της διατροφής και της ινομυαλγίας τόσο σε επίπεδο εμφάνισής της όσο και σε επίπεδο συμπτωμάτων που μπορεί να οδηγήσει στην θεωρία πως η διατροφή μπορεί να δράσει θεραπευτικά απέναντι στην εξομάλυνση των συμπτωμάτων της ινομυαλγίας όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά : ινομυαλγία, διατροφή, θεραπευτική δράση

Abstract

Fibromyalgia is a fairly common condition that mainly affects women to a greater extent. It is characterized by intense muscle pain that occurs in specific parts of the body and is associated with other comorbidities such as gastrointestinal problems, other rheumatic diseases, etc. At present, the causes of fibromyalgia are not known, but inflammation, heredity, abnormal skeletal muscle function and gastrointestinal flora have been suggested as causes.

In the present study, the possible therapeutic effect of diet against fibromyalgia will be studied both in terms of macronutrients and micronutrients as well as in terms of type of diet and its characteristics. The results of the research showed that a positive correlation is found between diet and fibromyalgia both in terms of its appearance and in terms of symptoms, which may lead to the theory that diet can have a therapeutic effect against the normalization of fibromyalgia symptoms, but further research is needed. to draw safe conclusions.

Keywords: fibromyalgia, diet, therapeutic action

Εισαγωγή

Η ινομυαλγία (FM) είναι μια χρόνια μη εκφυλιστική ασθένεια άγνωστης αιτιολογίας που κυρίως επηρεάζει τις γυναίκες, με εύρος επιπολασμού μεταξύ 0,5 και 2% παγκοσμίως¹. Τα κύρια συμπτώματα της ινομυαλγίας είναι ο μυοσκελετικός πόνος καθώς και η χρόνια κόπωση. Οι ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία συνήθως αναφέρουν πόνο κατά την ύπνο, δυσκαμψία κατά τις πρωινές ώρες, κατάθλιψη, άγχος καθώς και γαστρεντερικά συμπτώματα παρόμοια με αυτά του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου.

Η αιτιολογία της ινομυαλγίας δεν είναι ακόμα σαφής ενώ από αρκετές μελέτες φαίνεται πως η ινομυαλγία σχετίζεται με τις διατροφικές συνήθειες. Ο γενικός πόνος που προκαλείται από την ινομυαλγία έχει αντίκτυπο σε βασικές λειτουργίες όπως ο ύπνος και η γνωστική ικανότητα. Αυτό με τη σειρά του επιδεινώνει τη σοβαρότητα του πόνου, οδηγώντας σε έναν «φαύλο κύκλο» συμπτωμάτων και προβλημάτων υγείας αλλά και ψυχική υγείας.

Επίσης, δεν εντοπίζεται και κάποια σαφής θεραπευτική κατεύθυνση για την αντιμετώπιση της ινομυαλγίας. Η θεραπευτική αγωγή διαφέρει σημαντικά ανάλογα με το άτομο, καθώς και τα συμπτώματα. Παρόλο αυτά εντοπίζονται κοινές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την θεραπεία της.

Στην παρούσα μελέτη θε ερευνηθεί ο ρόλος της διατροφής στην ινομυαλγία και συγκεκριμένα η επίδρασή της στην εμφάνιση και στην θεραπεία της ινομυαλγίας. Η έρευνα θα πραγματοποιηθεί μέσω της αναζήτησης βιβλιογραφίας σε έγκυρες πλατφόρμες αναζήτησης (PubMed, google scholar, NCBI) όπου θα συλλεχθούν όλες οι βασικές αλλά και πρόσφατες πληροφορίες σχετικά με τον ρόλο της διατροφής στην ινομυαλγία καθώς και το ρόλο της στην αντιμετώπιση της και στην εξομάλυνση των συμπτωμάτων της.

¹ Mease P., Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment, J. Rheumatol. 75 (2005) 6–21.

Κεφάλαιο 1^ο : Ινομυαλγία

Ορισμός

Η ινομυαλγία είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένο πόνο, ευαισθησία και μειωμένο όριο πόνου στην πίεση και άλλα ερεθίσματα. Συχνά σχετίζεται με κόπωση, μη αναζωογονητικό ύπνο και γνωστικά συμπτώματα, καθώς και πολλά άλλα σωματικά συμπτώματα όπως πονοκέφαλο, ευαισθησία, προβλήματα στην ουροδόχο κύστη και κατάθλιψη². Αν και τα αίτια της ινομυαλγίας είναι ασαφή, η εκτεταμένη έρευνα δείχνει πως η ινομυαλγία είναι μία κεντρική διαταραχή που σχετίζεται με την ενίσχυση του αισθήματος πόνου και προκύπτει από νευροχημικές ανισορροπίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα³.

Η ινομυαλγία είναι μια πολύπλοκη ασθένεια άγνωστης παθοφυσιολογίας, για την οποία δεν έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένοι μοριακοί βιοδείκτες ή βιοχημικές αλλοιώσεις. Η ινομυαλγία έχει αποτελέσει τόσο μία αυτοάνοση όσο και μία μολυσματική και σωματική ασθένεια, χωρίς όμως να εντοπίζονται στοιχεία που να δηλώνουν ότι εντάσσεται σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες. Το 1990, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) αναγνώρισε την ινομυαλγία σαν σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από την γενική παρουσία πόνου καθώς και την ευαισθησία στην πίεση σε 18 συγκεκριμένα σημεία.

Κλινικά συμπτώματα

Το βασικό κλινικό σύμπτωμα της ινομυαλγίας είναι η διάχυτη αίσθηση του πόνου καθώς και η ένταση του πόνου που μπορεί να είναι τόσο ισχυρή όσο στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ωστόσο ο ενοχλητικός πόνος δεν είναι το σοβαρότερο σύμπτωμα καθώς οι περισσότεροι ασθενείς ταξινομούν τον πόνο από ινομυαλγία σε χαμηλή ένταση όπως για παράδειγμα ο πόνος της πρωτινής δυσκαμψίας και κόπωσης⁴.

Το κύριο σύμπτωμα της ινομυαλγίας, που περιγράφεται από τα 2/3 των ασθενών, είναι η διάχυτη αίσθηση του πόνου. Κλινικές μελέτες δείχνουν πως τα κλινικά συμπτώματα του πόνου εμφανίζονται κυρίως σε τοπικές περιοχές και όχι παντού, κυρίως στους ώμους, βραχίονες, κάτω μέρος της πλάτης, γλουτούς και μηρούς⁵. Ο πόνος είναι συνεχής ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι και κυμαινόμενης έντασης με παροδικές παροξύνσεις.

² Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-610.

³ Clauw DJ. Pain management: fibromyalgia drugs are “as good as it gets” in chronic pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):439-440

⁴ Mengshoel AM, Forre O (1993) Pain and fatigue in patients with rheumatic disorders. *Clin Rheumatol* 1993;12(4):515-21

⁵ Hughes L (2006) Physical and psychological variables that influence pain in patients with fibromyalgia. *Orthop Nurs* 25(2):112-9, quiz 20-1

Σε ένα υποσύνολο ασθενών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπερευαίσθησία στον πόνο κατά την πίεση, ο πόνος της ινομυαλγίας μπορεί να είναι ξεχωριστός και να χαρακτηρίζεται από πόνο, δυσκαμψία και κόπωση ιδιαίτερα τις πρωινές ώρες ή αργά το απόγευμα. Έτσι οι ασθενείς με ινομυαλγία εμφανίζουν αρκετά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ευαισθησία απέναντι στον πόνο. Βέβαια, αρκετές άλλες νευροφυσιολογικές διαδικασίες μπορούν να συμβάλλουν στην αυξημένη αντίληψη του πόνου στους ασθενείς⁶.

Ένα ακόμα κλινικό σύμπτωμά της ινομυαλγίας είναι η κακή ποιότητα ύπνου. Η κακή ποιότητα ύπνου αναφέρεται στο 70-90% των περισσότερων ασθενών με ινομυαλγία. Με βάση ερωτηματολόγια σχετικά με την ποιότητα ύπνου, οι ασθενείς με ινομυαλγία χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να κοιμηθούν, ξυπνάνε αρκετά συχνά την νύχτα ενώ τείνουν να κοιμούνται λιγότερες ώρες σε σύγκριση με άλλους ασθενείς με ρευματικές παθήσεις ή άλλες διαταραχές πόνου. Ο πιο συνηθισμένο εύρημα σε ασθενείς με ινομυαλγία είναι η μειωμένη απόδοση σε ύπνο (συνολικός χρόνος ύπνου / χρόνος στο κρεβάτι), το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στην φάση του ελαφριού ύπνου καθώς και ο μεγαλύτερος χρόνος αφύπνισης έπειτα από την έναρξη του ύπνου⁷.

Η κόπωση αποτελεί επίσης ένα σύμπτωμα της ινομυαλγίας. Τουλάχιστον το 75% των ασθενών με ινομυαλγία αναφέρουν κόπωση. Οι ασθενείς με ινομυαλγία διαμαρτύρονται για τα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κόπωσης σχετικά με τον υγιή πληθυσμό όπως και σε σύγκριση με ασθενείς με άλλες ρευματικές παθήσεις (85,169), όμως η μεταβλητότητα είναι ιδιαίτερα μεγάλη. Επιπλέον οι ασθενείς με ινομυαλγία εκτιμούν πως η κόπωσή του είναι αρκετά μεγαλύτερη σε σχέση με τον πόνο που νιώθουν. Παρά την προφανή σημασία αυτού του συμπτώματος, παραμένει κάπως ασαφές τι ακριβώς σημαίνει όταν οι ασθενείς μιλούν για κόπωση. Οι περιγραφές που χρησιμοποιούνται από τους ασθενείς δείχνουν ότι η κόπωση στην ινομυαλγία είναι μία πολύπλοκη έννοια που περιλαμβάνει σωματικές, συναισθηματικές καθώς και διανοητικές / γνωστικές διαστάσεις⁸.

Επιπλέον, τουλάχιστον το 76% των ασθενών με ινομυαλγία αναφέρουν διανοητικά προβλήματα όπως η δυσκολία στην συγκέντρωση, η λήθη, η διανοητική σύγχυση ή και συνδυασμό των παραπάνω με σχεδόν τους μισούς ασθενείς να βαθμολογούν την σοβαρότητα των συμπτωμάτων με 6 σε κλίμακα από 0 έως και 10⁹. Ο ασθενείς με ινομυαλγία εκτιμούν πως η γνωστική τους απόδοση είναι σημαντικά

⁶ Affaitati G, Costantini R, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Giamberardino MA (2011) Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. Eur J Pain 15(1):61–9

⁷ Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M et al (2004) Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? J Rheumatol 31(6): 1193–9

⁸ Malin K, Littlejohn GO (2012) Psychological control is a key modulator of fibromyalgia symptoms and comorbidities. J Pain Res 5:463–71

⁹ Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Kron M, Gottfries CG (2002) A rating scale for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome (the fibro fatigue scale). J Psychosom Res 52(6):501–9

χειρότερο όχι μόνο συγκριτικά με τους υγιείς ανθρώπους αλλά και συγκριτικά με άλλους ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδής ασθένειες ή διαταραχές χρόνιου πόνου. Παραμένει βέβαια αβέβαιο το αν τα προβλήματα αυτά υπερκετιμούνται από τους ασθενείς ή όντως κάποια πραγματική κατάσταση¹⁰.

Τέλος, βάση ερευνών και μελετών ατόμων που πάσχουν από ινομυαλγία, οι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές διάθεσης όπως η μείζον καταθλιψη σε ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 20 – 86% ενώ το 13-48% έχει διαγνωστεί με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή¹¹.

Τα αποτελέσματα των συσχετιστικών αναλύσεων δείχνουν ότι τα συμπτώματα κατάθλιψης έχουν την δυνατότητα να επηρεάσουν όχι μόνο τα βασικά συμπτώματα της ινομυαλγίας, όπως ο πόνος, κόπωση, ποιότητα ύπνου, διανοητική κατάσταση αλλά και την συνολική σοβαρότητα των συμπτωμάτων καθώς και την φυσική δραστηριότητα και γενικότερα την ποιότητα ζωής. Όμως κανένα εύρημα δεν είναι συνεπές και αρκετές έρευνες έδειξαν πως οι αγχώδεις διαταραχές ή τα συμπτώματα άγχους μπορούν να σχετιστούν με παρεμβολές στον πόνο. Σημαντικές είναι οι ενδείξεις πως παρόλο που το άγχος και η ανήσυχη διάθεση δεν είναι αντίδραση απέναντι στην ασθένεια, μπορούν να αποτελέσουν έναν παράγοντα προδιάθεσης¹². Ωστόσο, υπάρχει σημαντική γραμμικότητα μεταξύ συμπτωμάτων άγχους και αρκετές έρευνες δείχνουν και τα δύο να σχετίζεται με διαταραχές πόνου, με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων, την κακή αντίληψη της υγείας καθώς και την μειωμένη σωματική λειτουργία αλλά και υγεία¹³.

Αιτιολογία

Μετά την οστεοαρθρίτιδα, η ινομυαλγία είναι η δεύτερη συχνότερη «ρευματική» διαταραχή. Ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται, ο επιπολασμός είναι από 2% έως 8% του πληθυσμού¹⁴.

Παθογεννητικοί μηχανισμοί

Όπως γνωρίζουμε σήμερα, η ανάπτυξη της ινομυαλγίας προκύπτει από αυξημένη ευαισθησία των αισθητήρων πόνου, με τους ακριβείς μηχανισμούς που οδηγούν στην κατάσταση αυτή να είναι άγνωστοι. Υπάρχει ένα μειωμένο κατώφλι στον πόνο από τους υποδοχείς πόνου αλλά και θερμότητας,

¹⁰ Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG Jr, Keck PE Jr, Schlesinger L (1992) Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. Am J Med 92(4):363–7

¹¹ Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG Jr, Keck PE Jr, Schlesinger L (1992) Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. Am J Med 92(4):363–7

¹² Güven AZ, Kul Panza E, Gündüz OH (2005) Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. Eur Medicophys 41(4):309–13

¹³ Jensen KB, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SC et al (2010) Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. Arthritis Rheum 62(11):3488–95

¹⁴ Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(5):786–792.

κρύου, ηλεκτρικών αλλά κι ακουστικών ερεθισμάτων. Η παθογένεση περιλαμβάνει ορισμένους μηχανισμούς του περιφερειακού, κεντρικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι μηχανισμοί αυτοί διακρίνονται δια μέσω απεικονιστικών μεθόδων¹⁵.

Στα φυσιολογικά υγιή άτομα, το σώμα έχει πολλαπλές σημαντικές φθίνουσες ανασταλτικές οδούς πόνου, οι οποίες μεταφέρουν το μήνυμα από τα υψηλότερα κέντρα του εγκεφάλου προς την σπονδυλική στήλη και τους νευρώνες που είναι σε σύναψη με αυτή. Η έξοδος αναστέλλει την περαιτέρω πρόοδο της μετάδοσης πόνου κατά μήκος αυτών των νευρώνων δεύτερης τάξης. Το αποτέλεσμα αυτής της επεξεργασίας είναι τέτοιο που θα πρέπει να υπάρχει έντονο, επώδυνο ερέθισμα ώστε να οδηγήσει το ανθρώπινο σώμα στην αναλγησία. Ωστόσο η ευαισθησία του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι ένας όρος «ομπρέλα» που μπορεί να περιγράψει διάφορες δυσλειτουργίες του ΚΝΣ που περιλαμβάνουν ανερχόμενες και κατηφορικές νευρικές οδούς, οι οποίες οδηγούν σε αυξημένη απόκριση στη μηχανική διέγερση, καθώς και στην σηματοδότηση του ΚΝΣ¹⁶. Την ίδια στιγμή ένα βαθμός ευαισθησίας του ΚΝΣ μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογικός καθώς προάγει την προστατευτική συμπεριφορά απέναντι σε τραυματισμούς καθώς και στην μεγιστοποίηση της επούλωσης στους τραυματισμένους. Ωστόσο αυτές οι οδοί εξασθενούν ή απουσιάζουν σε ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία. Αυτό οδηγεί στην χαρακτηριστική ευαισθησία, υπεραλγησία καθώς και στην μειωμένη ανοχή στον πόνο και πίεση ¹⁷.

Η σύγχρονη έρευνα προς τους μηχανισμούς παθογένεσης της ινομυαλγίας προσανατολίζονται προς την μελέτη των παρεκκλίσεων του περιφερικού νευρικού συστήματος. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τα αντανεκλαστικά μηνύματα των ινών C σαν απόκριση απέναντι σε ένα ερέθισμα, ενεργοποιώντας έτσι νευροεκδοκρινικές διεργασίες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να εμφανίζεται αγγειακή διαπερατότητα και αγγειοδιαστολή. Οι διαμεσολαβητές έμφυτης ανοσίας ενεργοποιούνται, συμπεριλαμβάνοντας τα T-λεμφοκύτταρα και απελευθερώνοντας νευροπεπτίδια. Στη συνέχεια τα μαστοκύτταρα κύτταρα που παράγονται απελευθερώνουν ισταμίνη, σεροτονίνη και παράγοντες νέκρωσης όγκου (TNF) ενώ τα τα-λεμφοκύτταρα απελευθερώνουν μία ποικιλία κυτοκινών και ιντερλευκινών. Όλες αυτές οι διαδικασίες αποτελούν το φαινόμενο της φλεγμονής του Bneuro, που προκαλεί νευρικές αποκρίσεις που ενισχύουν την αντίληψη του πόνου. Γι' αυτό τον λόγο εξάλλου ορισμένες φυσικές εξετάσεις στους ασθενείς με ινομυαλγία μπορούν να φανερώσουν πρήξιμο, αποχρωματισμό του δέρματος και το φαινόμενο του Raynaud¹⁸.

¹⁵ Smith HS, Harris RE, Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Benzon HT, Raja SN, Molly RE, Liu SS, Fishman SM, editors. Essentials of pain medicine. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 345–50.

¹⁶ Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with ‘unexplained’ chronic pain: an update. Expert Opin Pharmacother. 2014;15:1671–83.

¹⁷ Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1996;100:1658.

¹⁸ Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. Nat Rev Rheumatol. 2015;11: 639–48.

Ως εκ του του η ανωμαλία στην ινομυαλγία εντοπίζεται στους περιφερειακούς μηχανισμούς αλλά κυρίως στους κεντρικούς μηχανισμούς. Η ευαισθητοποίηση είναι ένας συνδυασμός αυξημένης ευκολίας του πόνου και μειωμένης αναστολής του πόνου. Ωστόσο το ποια είναι η πιο εμφανής παθογένεση στην νόσο παραμένει ασαφές αυτή την στιγμή.

Διάγνωση

Η διάγνωση της ινομυαλγίας είναι ιδιαίτερα δύσκολή καθώς πραγματοποιείται με την χρήση διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων.

Τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας το 1990 αποτελούν τα κύρια κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της ινομυαλγίας, παρόλο που δεν είναι κριτήρια τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν αυστηρά στην κλινική πρακτική. Αυτά τα κριτήρια απαιτούν τα άτομα να έχουν εκτεταμένο πόνο (πόνος στον άξονα του σκελετού, πάνω και κάτω από τη μέση, και στις δύο πλευρές του σώματος) ενώ συνήθως εντοπίζονται 11 ή περισσότερα πιθανά σημεία πόνου. Σε αρκετές περιπτώσεις τα άτομα που έχουν ινομυαλγία δεν εμφανίζουν πόνο σε ολόκληρο το σώμα τους ενώ εμφανίζουν τουλάχιστον 11 σημεία πόνου. Επιπλέον, τα συμπτώματα του πόνου και της ευαισθησίας είναι κοινά και είναι αδύνατο να γίνει μία αναγνώριση σχετικά με μεμονωμένα συμπτώματα ή συμπτώματα που προέρχονται από άλλες ασθένειες¹⁹.

Το 2011 δημιουργήθηκαν νέα κριτήρια για την διάγνωση της ινομυαλγίας, έπειτα από αρκετές έρευνες, και αντιπροσωπεύουν μία εναλλακτική μέθοδο για την αξιολόγηση της ινομυαλγίας²⁰. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν μία αυτοεξέταση από τον ασθενή όπου καταγράφει πάνω σε ένα χαρτί τα συμπτώματά του. Οι ασθενείς ερωτώνται σχετικά με τις θέσεις του πόνου παράλληλα με την παρουσία σοβαρής κόπωσης, διαταραχές ύπνου, δυσκολίες στην μνήμη, ύπαρξη πονοκεφάλου, ευαισθησία εντέρου καθώς και για την ύπαρξη προβλημάτων που σχετίζονται με την διάθεση του ασθενούς. Τα διαγνωστικά κριτήρια αυτά λειτουργούν συμπληρωματικά σε σχέση με τα κριτήρια του 1990 ενώ είναι σε θέση να εντοπίσουν πολλούς περισσότερους ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία, όπου με βάση τα κριτήρια του 1990 δεν μπορεί να θεωρηθεί πως πάσχουν από ινομυαλγία. Τα νέα κριτήρια έχουν το πλεονέκτημα να διακρίνουν τα βασικά συμπτώματα της ινομυαλγίας ως συνέχεια της συγκέντρωσης του πόνου ή της «ινομυαλγίας»²¹.

¹⁹ Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(4):268-271.

²⁰ Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600-610.

²¹ Wolfe F. Fibromyalgianess. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):715-716.

Κλινικά η ινομυαλγία θα πρέπει να αποτελεί την πρώτη σκέψη σε ασθενείς με πολυεστιακό πόνο ο οποίος δεν εξηγείται από τραυματισμό ή φλεγμονή. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο μυοσκελετικός πόνος είναι ο πιο εμφανής χαρακτηριστικό. Επειδή ενισχύονται οι οδοί του πόνου σε όλο το σώμα, ο πόνος μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε. Κατά συνέπεια, χρόνιοι πονοκέφαλοι, πονόλαιμος, σπλαγχνικός πόνος και ευαισθησία μπορούν να αποτελέσουν κλινικές ενδείξεις της ινομυαλγίας.

Συνήθως σε ασθενείς με ινομυαλγία η φυσική εξέταση είναι ασήμαντη καθώς οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν γενικευμένο πόνο και διάχυτη ευαισθησία. Για την εκτίμηση της ευαισθησίας μπορεί να εκτιμηθεί το συνολικό κατώφλι πόνου, το οποίο μπορεί να πραγματοποιηθεί με την ταχεία εξέταση των χεριών και του βραχίονα εφαρμόζοντας σταθερή πίεση σε διάφορα σημείων των αρθρώσεων ενώ μπορεί να πραγματοποιηθεί και ψηλάφηση των μυών του βραχίοντα. Όταν η ευαισθησία είναι παρούσα μόνο στις αρθρώσεις τότε ο ασθενής θα πρέπει να εξεταστεί και για άλλες ασθένειες ενώ όταν ο πόνος εντοπίζεται στους μυς η ινομυαλγία είναι συνήθως παρούσα.

Εκτός από την ταξινόμηση μέσω της διαφορικής διάγνωσης, οι εργαστηριακές δοκιμές μπορούν να αποτελέσουν ένα χρήσιμο εργαλείο για την διάγνωση της ινομυαλγίας. Η βασική εργαστηριακή αξιολόγηση μπορεί να περιλαμβάνει την πραγματοποίηση αιματολογικών εξετάσεων.

Μόλις αποκλειστούν άλλες διαταραχές του πόνου και αντιμετωπιστούν τυχόν περιφερειακές πηγές πόνου, ένα σημαντικό και ίσως αμφιλεγόμενο βήμα είναι η επιβεβαίωση της διάγνωσης της ινομυαλγίας. Παρόλο που μερικά χρόνια πριν η διάγνωση της ινομυαλγίας ήταν αρκετά δύσκολη και ανησυχούσε τους ασθενείς, πλέον η ύπαρξη της ασθένειας είναι αποδεδειγμένη και χρήση υγειονομικής περίθαλψης.

Σχετιζόμενες συννοσηρότητες

Η ινομυαλγία χαρακτηρίζεται από αρκετές συννοσηρότητες που σχετίζονται στενά μεταξύ τους.

➤ Ψυχιατρικές συννοσηρότητες

Αν και τα ποσοστά ινομυαλγίας και ψυχιατρικές συννοσηρότητες ποικίλλουν μεταξύ των μελετών, οι περισσότερες ανέφεραν υψηλότερο ποσοστό ψυχιατρικών διαταραχών στους ασθενείς με ινομυαλγία σχετικά με τα υγιή άτομα. Μελέτες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε τραυματικά συμβάντα και συμπτώματα μετατραυματικών διαταραχών καθώς και την σοβαρότητα της ινομυαλγίας. Μελέτες σχετικά με τα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια και την ινομυαλγία ανέφεραν πως μεταξύ των ασθενών με ινομυαλγία το 66% λάμβαναν αντικαταθλιπτικά και 23,1% αντιψυχωσικά. Οι Soriano-Maldonado και οι συνεργάτες τους εξέτασαν 451 γυναίκες με ινομυαλγία έδειξαν πως ασθενείς με ινομυαλγίας είχαν διάφορα χαρακτηριστικά συννοσηρότητας παρουσιάζοντας υψηλότερη ένταση πόνου, κόπωση

και κακή ποιότητα ύπνου συγκριτικά με αυτού που εμφανίζουν ελάχιστα σημάδια κατάθλιψης²². Ασθενείς με ινομυαλγία εμφανίζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά συννοσηρότητα με κατάθλιψη καθώς κι επίσης υψηλότερη ένταση πόνου, κόπωση και κακή ποιότητα ύπνου σε σύγκριση με ασθενείς με ινομυαλγία που δεν εμφανίζουν σημάδια κατάθλιψης.

Οι Alciati και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι το 70% των ασθενών με ινομυαλγία εντοπίστηκαν με διπολική διαταραχή υποδηλώνοντας πως ένας υπερδραστήριος τρόπος ζωής ασθενών με ινομυαλγία μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα της διπολικής διαταραχής²³. Αρκετές μελέτες έδειξαν πως ασθενείς με άγχος κι κατάθλιψη είναι δύο φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν ινομυαλγία συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες και πως σε ασθενείς με ινομυαλγία είναι σημαντικό να παρέχεται ψυχολογική υποστήριξη²⁴.

Ρευματολογικές συννοσηρότητες

Αρκετά συχνά ρευματολογικές συννοσηρότητες εμφανίζονται σε ασθενείς με ινομυαλγία. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως ασθενείς που παρουσιάζουν ρευματολογικές παθήσεις εμφανίζουν αρκετά συχνά και συμπτώματα ινομυαλγίας. Μία ομάδα ερευνητών διαπίστωσε πως ασθενείς με ινομυαλγίας είχαν υψηλότερη συχνότητα ρευματικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς²⁵. Μία άλλη μελέτη παρατήρησε την συνύπαρξη ινομυαλγίας στο 23% σε ασθενών με ρευματικές παθήσεις²⁶.

Στη μελέτη τους, οι Wach et al. ανέφεραν υψηλά επίπεδα εμφάνισης ινομυαλγίας σε ασθενείς με σπονδυλοαρθρίτιδα στο 17,5% των περιπτώσεων αποτέλεσμα σύμφωνα με αρκετές άλλες μελέτες²⁷.

²² Soriano-Maldonado, Alberto, Kirstine Amris, Francisco B. Ortega, Víctor Segura- Jiménez, Fernando Estévez-López, Inmaculada C. Álvarez-Gallardo, Virginia A. Aparicio, Manuel Delgado-Fernández, Marius Henriksen, and Jonatan R. Ruiz. "Association of different levels of depressive symptoms with symptomatology, overall disease severity, and quality of life in women with fibromyalgia." *Quality of Life Research* 24, no. 12 (2015): 2951-2957.

²³ Alciati, Alessandra, Piercarlo Sarzi-Puttini, Alberto Batticciotto, Riccardo Torta, Felice Gesuele, Fabiola Atzeni, and Jules Angst. "Overactive lifestyle in patients with fibromyalgia as a core feature of bipolar spectrum disorder." *Clin Exp Rheumatol* 30, no. 6 Suppl 74 (2012): 122-128.

²⁴ Uçar, Mehmet, Ümit Sarp, Özgül Karaaslan, Ali Irfan Gül, Nermin Tanik, and Hasan Onur Arik. "Health anxiety and depression in patients with fibromyalgia syndrome." *Journal of International Medical Research* 43, no. 5 (2015): 679-685.

²⁵ Uçar, Mehmet, Ümit Sarp, Özgül Karaaslan, Ali Irfan Gül, Nermin Tanik, and Hasan Onur Arik. "Health anxiety and depression in patients with fibromyalgia syndrome." *Journal of International Medical Research* 43, no. 5 (2015): 679-685.

²⁶ Donmez, S., O. N. Pamuk, E. G. Umit, and M. S. Top. "Autoimmune rheumatic disease associated symptoms in fibromyalgia patients and their influence on anxiety, depression and somatisation: a comparative study." *Clin Exp Rheumatol* 30, no. 6 Suppl 74 (2012): 65-69.

²⁷ Wach, Jean, Marie-Claude Letroublon, Fabienne Coury, and Jacques Guy Tebib. "Fibromyalgia in spondyloarthritis: effect on disease activity assessment in clinical practice." *The Journal of rheumatology* 43, no. 11 (2016): 2056-2063.

➤ Συννοσηρότητες καρδιαγγειακών νοσημάτων

Μελέτες 12 ετών διαπίστωσαν πως οι ασθενείς με ινομυαλγία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου κατά 47%. Παράλληλα εντοπίστηκαν υψηλότερες επιπολασμός καρδιαγγειακών παθήσεων όπως η υπέρταση, (16,1%), υπερλιπιδαιμία (8,95), σακχαρώδη διαβήτης (6,9%), εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις (5,2%) και καρδιακή ανεπάρκεια (0,9%)²⁸.

Μια μελέτη βάσης δεδομένων 47.000 ασθενών από την Ταϊβάν με ινομυαλγίας και 189.000 μάρτυρες εμφάνισε υψηλότερες κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ινομυαλγία σε ποσοστά 1:3. Για άλλη μια φορά, συμβατικοί παράγοντες κινδύνου και συννοσηρότητες όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και καρδιαγγειακές παθήσεις παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ομάδες με ινομυαλγία. Οι ασθενείς με ινομυαλγία παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ανεξάρτητα με συννοσηρότητες. Ένα σημαντικό εύρημα είναι πως οι ασθενείς με ινομυαλγία εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο ιδιαίτερα σε νεότερες ηλικίες (κάτω των 35 ετών). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ινομυαλγία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου ιδιαίτερα σε άτομα πιο νεαρής ηλικίας.

Σακχαρώδης διαβήτης

Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας μέχρι σήμερα δείχνει υψηλή συχνότητα εμφάνισης της ινομυαλγίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε ποσοστά που κυμαίνονται από 9-23,3%²⁹.

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και συννοσηρότητα ινομυαλγίας εμφανίζουν περισσότερα σημεία πόνου και πιο έντονους πόνους. Ιταλοί ερευνητές πρότειναν επίσης πως η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση δυσλειτουργίας στην υπόφυση³⁰.

Μία μελέτη έδειξε πως 100 τύποι ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν συννοσηρότητα με ινομυαλγία με μόνο το 2,5% των ασθενών αυτών να μην εμφανίζουν την συννοσηρότητα αυτή³¹.

²⁸ Tsai, Pei-Shan, Yen-Chun Fan, and Chun-Jen Huang. "Fibromyalgia is associated with coronary heart disease: a population-based cohort study." *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 40, no. 1 (2015): 37-42.

²⁹ Tugrul, G., N. Cuzdan Coskun, T. Sarpel, M. Sert, and E. Nazlican. "THU0559 Frequency of fibromyalgia syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus." (2016): 394-394.

³⁰ Fava, Antonietta, Massimiliano Plastino, Dario Cristiano, Antonio Spanò, Stefano Cristofaro, Carlo Opirari, Antonio Chillà et al. "Insulin resistance possible risk factor for cognitive impairment in fibromyalgic patients." *Metabolic brain disease* 28, no. 4 (2013): 619-627.

³¹ Mirghani, Hyder O., and Abdulateef S. Elbadawi. "Are diabetes mellitus, restless syndrome, and fibromyalgia related?." *prevalence* 1 (2016): 2.

➤ Γαστρεντερικές συννοσηρότητες

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την σχέση των γαστρεντερικών διαταραχών και της ινομυαλγίας. Ο επιπολασμός του σύνδρομου ευρέθιστου εντέρου με την ινομυαλγία κυμαίνεται στο 12,9% έως 31,65 ανάλογα με τη μελέτη³². Καθώς τα διαγνωστικά κριτήρια της Ρώμης περιλαμβάνουν το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου σαν μέρος των λειτουργικών διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος, τα χαρακτηριστικά συμπτώματα περιλαμβάνουν συχνά κοιλιακή δυσφορία ή πόνο, ανώμαλη αφόδευση, φούσκωμα κ.α. αρκετά συχνά σε ασθενείς με ινομυαλγία.

Αντιμετώπιση

Η θεραπευτική προσέγγιση της ινομυαλγίας περιλαμβάνει τον συνδυασμό φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών θεραπειών ενώ παράλληλα είναι σημαντικό οι ασθενείς να είναι δραστήριοι και να συμμετέχουν στην διαδικασία αυτή. Η ινομυαλγία μπορεί να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί στο περιβάλλον της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Η παραπομπή σε ειδικούς είναι απαραίτητη εφόσον η διάγνωση των ασθενών είναι αβέβαιη (π.χ. π.χ. σε ρευματολόγο ή νευρολόγο, ανάλογα με τα συμπτώματα) ή για ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία ή με συννοσηρότητα ψυχιατρικών ζητημάτων (π.χ. σε ψυχιάτρους ή ψυχολόγους).

Γενικότερα οι θεραπευτικές οδηγίες προτείνουν οι ασθενείς να λαμβάνουν σχετική εκπαίδευση για την κατάσταση του πόνου που βιώνουν (δηλαδή, ότι ο πόνος δεν οφείλεται σε βλάβη των οδυνηρών περιοχών και δεν είναι προοδευτικός) καθώς και την σημασία που κατέχει η ενεργός φροντίδα. Πιο συγκεκριμένα είναι απαραίτητο να επισημανθεί η σημασία της μείωσης του στρες, η αύξηση του ύπνου και της ποιότητας του καθώς και να ενισχυθεί η σημασία της άσκησης.

Ακόμα, οι φαρμακολογικές θεραπείες μπορούν να βοηθήσουν στην ανακούφιση ορισμένων συμπτωμάτων όμως σπάνια έχουν επιτυχία χωρίς την υιοθέτηση των βασικών στρατηγικών αυτοδιαχείρισης του πόνου από τους ασθενείς.

Οι φαρμακολογικές θεραπείες λειτουργούν μειώνοντας την δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών πόνου, π.χ., τα γκαμπαπεντινοειδή μειώνουν το γλουταμινικό³³ ή αυξάνοντας τη δραστηριότητα των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών όπως η νορεπινεφρίνη και η σεροτονίνη (π.χ. τρικυκλικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης ή γ-αμινοβουτυρικού οξέος (π.χ. γ-υδροξυγλουταμικό άλας)). Αρκετά φάρμακα έχουν ισχυρές ενδείξεις (ενδείξεις επιπέδου 1^A) για την αποτελεσματική θεραπεία της ινομυαλγίας συμπεριλαμβανόμενων των τρικυκλικών ενώσεων

³² Mirghani, Hyder O., and Abdulateef S. Elbadawi. "Are diabetes mellitus, restless syndrome, and fibromyalgia related?" prevalence 1 (2016): 2

³³ Harris RE. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. Arthritis Res Ther. 2010;12(5):14

(αμιτριπτυλίνη, κυκλοβενζαπρίνη), γκαμπαπεντινοειδή (πρεγκαμπαλίνη, γκαμπαπεντίνη), αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (ντουλοξετίνη, milnacipran), και γ-υδροξυβουτυρικό ³⁴.

Φάρμακα με πιο περιορισμένη ένδειξη αποτελεσματικότητας περιλαμβάνουν τους παλαιότερους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης με μεγαλύτερη νοραδρενεργική δραστηριότητα όταν χρησιμοποιούνται σε δόσεις (π.χ. φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη), χαμηλές δόσεις ναλτρεξόνης και εσρεβοτξετίνης καθώς και τα κανναβινοειδή ³⁵.

α φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία του περιφερικού πόνου όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα οπιοειδή και τα κορτικοστεροειδή δεν αποτελούν αποτελεσματική θεραπεία απέναντι στον πόνο της ινομυαλγίας. Τα αναλγητικά που λαμβάνονται δια του στόματος είναι αποτελεσματικά μόνο για την θεραπεία του χρόνιου πόνου, δηλαδή λειτουργούν καλά μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών³⁶.

Οι σημαντικότερες και πιο μελετημένες θεραπείες για την ινομυαλγία είναι η εκπαίδευση, η γνωστική θεραπεία συμπεριφοράς και η άσκηση, διαθέτοντας ισχυρές ενδείξεις (επιπέδου 1^A) για την αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της ινομυαλγίας. Το μέγεθος της απόκρισης στις θεραπείες αυτές συχνά υπερβαίνει αυτή των φαρμακευτικών προϊόντων, με το μέγιστο όφελος να παρατηρείται απέναντι στην θεραπεία του χρόνιου πόνου. Αυτού του είδους η θεραπεία μπορούν να βοηθήσουν σε συνεχή βελτίωση του προβλήματος και του πόνου ενώ παράλληλα προάγουν την γενική υγεία.

³⁴ Russell IJ, Holman AJ, Swick TJ, Alvarez-Horine S, Wang YG, Guinta D; Sodium Oxybate 06-008 FM Study Group. Sodium oxybate reduces pain, fatigue, and sleep disturbance and improves functionality in fibromyalgia: results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2011;152(5):1007- 1017.

³⁵ Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-173.

³⁶ Clauw DJ. Pain management: fibromyalgia drugs are “as good as it gets” in chronic pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):439-440

Κεφάλαιο 2^ο : Αιτιολογία ινομυαλγίας

2.1 Γονιδιακές επιδράσεις

Ο χρόνιος πόνος σχετίζεται με μια παρεκκλίνουσα εγκεφαλική απόκριση σε οδυνηρά ερεθίσματα και συγκεκριμένα στη δυσλειτουργική ρύθμιση του πόνου, η οποία χαρακτηρίζει την ινομυαλγία. Ένα ακόμα χαρακτηριστικό των ασθενών με ινομυαλγία είναι η δυσλειτουργία του κεντρικού σεροτονεργικού μεταβολισμού (5-HT) με μειωμένους μεταβολίτες 5-HT στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ³⁷.

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ανταγωνιστικής σχέσης μεταξύ οπιοειδών και σεροτονινεργικών μηχανισμών σε σχέση με τη ρύθμιση του πόνου. Η διτροπική απόκριση πόνου των οπιοειδών αγωνιστών με αρχική αναλγησία ακολουθείται από μία καθυστερημένη μακροχρόνια αναλγητική δράση. Είναι ενδιαφέρον ότι οι αγωνιστές 5-HT_{1A} έχουν αποδειχθεί ότι η υπεραλγησία που προκαλείται από οπιοειδή.

Η γενετική δίνει την δυνατότητα συσχέτισης *in vivo* του πόνου με μη επεμβατικό και μη παρεμβατικό τρόπο στον άνθρωπο. Καθώς η ινομυαλγία φαίνεται πως έχει και γενετικό υπόβαθρο το πρώτο πράγμα που μελετάται είναι οι διαφορετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των λειτουργικών πολυμορφισμών των γονιδίων που κωδικοποιούν βασικές δομές που εμπλέκονται στην οπιοειδή και σεροτονινεργική διαταραχή. Αρχικά ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) rs1799971 στο γονίδιο OPRM1 ρυθμίζει την ενεργοποίηση του υποδοχέα mu-οπιοειδών, όπου η παρουσία του G-αλληλίου τείνει να αυξήσει τον τόνο του ενδογενούς οπιοειδούς συστήματος σε σύγκριση με τον γονότυπο AA³⁸. Δεύτερον, 2 λειτουργικοί πολυμορφισμοί (5-HTTLPR και rs25531) στο γονίδιο μεταφορέα σεροτονίνης (5-HTT) SLC6A4 έχουν αποδειχθεί από κοινού ότι μεταβάλλουν τον βαθμό έκφρασης γονιδίου σε υψηλή, ενδιάμεση και χαμηλή έκφραση ποσότητας 5-HTT. Τρίτον, το SNP rs6295 στο γονίδιο HTR1A, που ρυθμίζει την έκφραση του υποδοχέα 5-HT_{1A}, το αλληλόμορφο Γ έχει συνδεθεί με τη συνολική μείωση της συνολικής παραγωγής σε σύγκριση με το ομόζυγο CC γονότυπο ³⁹. Ο γονότυπος χαμηλής έκφρασης 5-HTT έχει συσχετιστεί με την ρύθμιση των υποδοχέων 5-HT_{1A}, υποδηλώνοντας ότι οι γονότυποι χαμηλής έκφρασης 5-HTT και 5-HT_{1A}-G μεσολαβούν και οι δύο στη διαφοροποίηση του πόνου σημαντικά⁴⁰

³⁷ Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550–6.

³⁸ Lotsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther* 2009;124:168–84.

³⁹ Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol* 2009;88:17–31.

⁴⁰ Lindstedt F, Karshikoff B, Schalling M, Olgart Höglund C, Ingvar M, Lekander M, Kosek E. Serotonin-1A receptor polymorphism (rs6295) associated with thermal pain perception. *PLoS One* 2012;7:e43221.

Παράλληλα οι γονιδιακές επιδράσεις στην ινομυαλγία σχετίζονται και με την κληρονομικότητα της νόσου. Στην ινομυαλγία εντοπίζεται ένα κληρονομικό υπόβαθρο. Έχει αποδειχτεί πως οι συγγενείς πρώτου βαθμού έχει οκταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ινομυαλγίας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Σε γενικές γραμμές, όλα τα μέλη της οικογένειας παρουσιάζουν μερικώς αυξημένους κινδύνους εμφάνισης άλλων συνδρόμων ευαισθησίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μελέτες δείχνουν πως το ήμισυ του κινδύνου οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες ενώ το υπόλοιπο ήμισυ του κινδύνου εμφάνισης ινομυαλγίας οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ⁴¹. Παράλληλα ο κατάλογος συγκεκριμένων γονιδίων που σχετίζονται με την εμφάνιση της ινομυαλγίας αυξάνεται συνεχώς. Συγκεκριμένα γονίδια που έχουν εμπλακεί περιλαμβάνουν πολυμορφισμούς που συνδέονται με χρωμόσωμα 17p11.2-q11.2, υποδοχέα σεροτονίνης 2A στην περιοχή του χρωμοσώματος 13, ρυθμιστική περιοχή γονιδίου μεταφορέα σεροτονίνης και η περιοχή HLA του χρωμοσώματος 6⁴².

Ο πολυμορφισμός του γονιδίου κατεχολαμίνης μεθυλοτρανσφεράσας (COMT) συνδέεται με μειωμένη ευπάθεια του ορίου πόνου που παρατηρείται τόσο στην κατάθλιψη όσο και στην ινομυαλγία. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις πως ο πολυμορφισμός των γονιδίων ντοπαμίνης D-3 και ανδρενεργικού υποδοχέα συνδέονται με την ινομυαλγία. Η παρουσία του τελευταίου προσβάλλει έναν ρόλο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, πράγμα στο οποίο οφείλεται η υπερκινητικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁴³.

Ως εκ τούτου, ο ρόλος της γενετικής ανάλυσης έχει αλλάξει από την ιστορική στρατηγική εύρεσης στόχων στα γονίδια και προσδιορισμός συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών για αυτά τα γονίδια.

2.2 Φλεγμονή

Η φλεγμονή είναι μια αμυντική διαδικασία που είναι απαραίτητη για την ανθρώπινη ζωή. Χωρίς τις φλεγμονές η ανταπόκριση σε ενδογενείς/εξωγενείς προσβολές καθώς και η προσβολή και η επούλωση των ιστών έπειτα από οποιοδήποτε είδος τραυματισμού θα ήταν αδύνατη. Στην φλεγμονή εμπλέκονται αρκετά συστήματα του ανθρώπινου σώματος, συμπεριλαμβανόμενου και του νευρικού συστήματος. Παράλληλα ενεργοποιούνται και φλεγμονώδεις μεσολαβητές.

⁴¹ Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study. Arch Intern Med. 2006;166:1649–54.

⁴² Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study. Arch Intern Med. 2006;166:1649–54.

⁴³ Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. Arthritis Res Ther. 2007;9:216.

Οι κυτοκίνες δρουν δια μέσω περιφερειακών ή κεντρικών μηχανισμών κα δια μέσω αλληλεπιδράσεων. Τροποποιούν τις περιφερειακές νευρικές αλληλεπιδράσεις καθώς και τις διαδικασίες νευροφλεγμονών στο νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο. Η κεντρική νευροφλεγμονή και η κεντρική ευαισθητοποίηση συνδέονται στενά με την ινομυαλγία⁴⁴. Η κεντρική νευροφλεγμονή προκαλείται από το αυξημένα επίπεδα κυτοκινών και νευροτροφικών παραγόντων σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό παράγοντας αυξητικούς παράγοντες νευρώνων και αρκετούς μεσολαβητές φλεγμονών που ενεργοποιούν τα γλοιακά κύτταρα. Ενεργοποιημένα γλοιακά κύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και οδηγούν σε νευροφλεγμονή. Αυτό το φαινόμενο αυξάνει την επεξεργασία των ερεθισμάτων και συμβάλλει στην ένταση του χρόνιου πόνου και την υπεραλγησία στην ινομυαλγία.

Σαν απόδειξη της κεντρικής νευροφλεγμονής αυξάνεται η ενδορραχιαία συγκέντρωση IL-8 σε ασθενείς με ινομυαλγία συγκριτικά με υγιείς ασθενείς. Η αύξηση του επιπέδου IL-8 μπορεί να σχετίζεται με την ενεργοποίηση των γλοιακών κυττάρων, η οποία είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της κατάστασης της υπεραλγησίας καθώς τα γλοιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από τις διεγερτικές ουσίες του κεντρικού νευρικού συστήματος ή από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που απελευθερώνονται από περιφερειακά ανοσοκύτταρα. Αυτός ο φαύλος κύκλος μπορεί να ενισχυθεί από το άγχος και μπορεί να εξηγήσει την επιδείνωση των συμπτωμάτων που προκαλείται από το άγχος στην ινομυαλγία ⁴⁵.

Ενώ η παραγωγή IL-8 διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η IL-1β σχετίζεται με τη δραστικότητα κυκλοοξυγενάσης. Η αυξημένη συγκέντρωση IL-8 με την έλλειψη αύξησης της IL-1β δείχνει ότι τα συμπτώματα στην ινομυαλγία προκαλείται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, αντί των οδών που σχετίζονται με την προσταγλανδίνη Ο συνδυασμός των αυξημένων επιπέδων στρες και αυξημένης εμφάνισης της ινομυαλγίας επιβεβαιώνουν το εύρημα αυτό ⁴⁶

2.3 Μεταβολισμός και λειτουργία μυών

Παρόλο που είναι αρκετά δύσκολο να συσχετιστεί η λειτουργία του μεταβολισμού με την ινομυαλγία έμμεσα επιδρά στην ένταση των συμπτωμάτων της. Η ινομυαλγία χαρακτηρίζεται από διάχυτο μυοσκελετικό πόνο που σχίζεται συνήθως με την διάθεση καθώς κα τις γνωστικές λειτουργίες. Η

⁴⁴ Bjurstrom, M.F., Giron, S.E. and Griffis, C.A., 2016. Cerebrospinal fluid cytokines and neurotrophic factors in human chronic pain populations: a comprehensive review. *Pain Practice*, 16(2), pp.183-203.

⁴⁵ Kosek, E., Altawil, R., Kadetoff, D., Finn, A., Westman, M., Le Maître, E., Andersson, M., Jensen-Urstad, M. and Lampa, J., 2015. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis. *Journal of neuroimmunology*, 280, pp.49-55.

⁴⁶ Kosek, E., Altawil, R., Kadetoff, D., Finn, A., Westman, M., Le Maître, E., Andersson, M., Jensen-Urstad, M. and Lampa, J., 2015. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis. *Journal of neuroimmunology*, 280, pp.49-55.

παχυσαρκίας καθώς και μία δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες φαίνεται να επιδεινώνει τα αίτια που προκαλούν τον τυπικό μυοσκελετικό πόνο που σχετίζεται με την ινομυαλγία⁴⁷.

Το μεταβολισμό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αυξημένη αρτηριακή πίεση ή υπέρταση, παχυσαρκία καθώς και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, πράγμα που μπορεί να επιδεινώσει τον πόνο που σχετίζεται με την ινομυαλγία.

Σε ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία έχει αναφερθεί πως έχει μεταβληθεί η μεταβολική τους υγεία. Ορισμένοι συγγραφείς έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν την πιθανή σχέση μεταξύ του μειωμένου μεταβολισμού της γλυκόζης στην ημικρανία και την ινομυαλγία, ιδιαίτερα στην περίπτωση μη ικανοποιητικού μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος που θα μπορούσε να προκαλέσει μυϊκό πόνο, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει εντοπιστεί πιθανή συσχέτιση⁴⁸.

Δεδομένου ότι οι ασθενείς με ινομυαλγία βιώνουν βαθύ κι έντονο πόνο στους μυς, συχνά παραπονιούνται για την μυϊκή κόπωση και πόνο. Αρκετές έρευνες έχουν εντοπίζει μεταβολές στους μυς, όμως τα αποτελέσματα είναι ασυνεπή ακόμα. Βιοψία μυών ασθενών με ινομυαλγία δείχνουν πως εντοπίζεται αυξημένη εμφάνιση ερυθρών ινών που αντικατοπτρίζει τις ανωμαλίες στον αριθμό, το σχήμα και την κατανομή των μιτοχονδρίων. Επιπλέον, η κατανομή μεγέθους ινών μπορεί να αλλάξει, αν και το ποσοστό των ινών τύπου I και τύπου II γενικά δεν διαφέρει σημαντικά σε ασθενείς με ινομυαλγία καθώς και σε ασθενείς χωρίς⁴⁹.

Η μιτοχονδριακή λειτουργία των μυών μπορεί επίσης να διαταραχθεί σε ασθενείς με ινομυαλγία. Μελέτες υποστηρίζουν πως τα μειωμένα επίπεδα μυϊκής ATP και φωσφοκρεατίνης είναι υπεύθυνα για την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και κατά συνέπεια την εμφάνιση ινομυαλγίας. Πιο συγκεκριμένα, σε σύγκριση με υγιή άτομα, τα άτομα με ινομυαλγία παρουσίασαν μειωμένη δραστηριότητα μιτοχονδριακών ένζυμα αναπνευστικής αλυσίδας και μειωμένο δυναμικό μιτοχονδριακής μεμβράνης σε συνδυασμό με χαμηλότερες συγκεντρώσεις συνένζυμο Q10 (CoQ10) σε σύγκριση με υγιή άτομα.

Ωστόσο οι γυναίκες που προσβάλλονται από ινομυαλγία είναι πολύ πιο ευαίσθητοι από τους άνδρες στην κατασταλτική επίδραση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στην οξειδωτική φωσφορύλωση, προκαλώντας περίσσεια υποπροϊόντα γλυκόλυσης κατά τη διάρκεια μιας μυϊκής άσκησης⁵⁰. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι τα τρόφιμα που προκαλούν επαγωγική συνθάση οξειδίου του αζώτου (iNOS)

⁴⁷ Kaleth A.S., J.E. Slaven, D.C. Ang, Obesity moderates the effects of motivational interviewing treatment outcomes in fibromyalgia, Clin. J. Pain. 34 (1) (2018) 76–81.

⁴⁸ Ribeiro G.A., R.H. Scola, E.J. Piovesan, W. Junior, D. Rugeri, Ed.S. Paiva, C.L.Pd. Cunha, L.C. Werneck, The importance of lactic acid in migraines and fibromyalgia, Rev. Bras. Reumatol. 55 (6) (2015) 471–476.

⁴⁹ Srikuea R, Symons TB, Long DE, Lee JD, Shang Y, Chomentowski PJ et al (2013) Association of fibromyalgia with altered skeletal muscle characteristics which may contribute to postexertional fatigue in postmenopausal women. Arthritis Rheum 65(2):519–28

⁵⁰ MacIver K, D. Lloyd, S. Kelly, N. Roberts, T. Nurmikko, The relief of phantom pain using mental imagery, Eur. J. Pain 10 (2006) S225.

και το περιεχόμενο του NO μπορεί να επιδεινώσει τον πόνο που σχετίζεται με την ινομυαλγία. Αντίθετα, δίαιτες εμπλουτισμένες με φυτά που περιέχουν τρόφιμα ικανές να αυξήσουν το NO στα φυσιολογικά του επίπεδα, π.χ. ρόδι, εσπεριδοειδή, καρύδια, ρόκα, μαρούλι, σπανάκι, L-κιτροουλίνη που περιέχει το καρπούζι, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του πόνου που σχετίζεται με την ινομυαλγία. Ορισμένα φρούτα και λαχανικά, πλούσια σε χημικά οξέα, όπως ντομάτες ή εσπεριδοειδή, φαίνεται πως συμβάλλουν στην μείωση του πόνου που σχετίζεται με την ινομυαλγία ⁵¹.

Η μη φυσιολογική κατανομή οξυγόνου στους ιστούς υποδηλώνει ότι η τριχοειδής μικροκυκλοφορία των μυών μπορεί να δημιουργήσει ανωμαλίες σε αυτούς. Αυτό μπορεί να είναι συνέπεια της μειωμένης τριχοποίησης και της βελτίωσης στο πάχος του τριχοειδούς ενδοθηλίου που έχει περιγραφεί σε δείγματα μυϊκής βιοψίας ασθενών με ινομυαλγία σε σχέση με υγιή άτομα. Επιπλέον η τριχοειδής διαπερατότητα βρέθηκε πως μειώνεται σημαντικά ενώ παρατηρείται και διαταραχή στην μικροκυκλοφορία στους μυς⁵². Η μειωμένη πυκνότητα των τριχοειδών και η πάχυνση των τριχοειδών μπορεί να είναι είτε η αιτία είτε το αποτέλεσμα της εντοπισμένης υποξίας και αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η υποδιάχυση οξυγόνου στους μυς θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ή διατήρηση του πόνου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ροή αίματος των μυών μειώνεται σε ασθενείς με ινομυαλγία σε σύγκριση με υγιή άτομα κατά την διάρκεια κι έπειτα από την μυϊκή δραστηριότητα, χωρίς όμως τα αποτελέσματα να είναι απολύτως συνεπή.

Με αυτό τον τρόπο εξηγείται το γεγονός πως η ανώμαλη ή μειωμένη λειτουργία των μυών μπορεί να αποτελέσει αίτιο της εμφάνισης ινομυαλγίας.

⁵¹ Kreider R.B., D.S. Kalman, J. Antonio, T.N. Ziegenfuss, R. Wildman, R. Collins, D.G. Candow, S.M. Kleiner, A.L. Almada, H.L. Lopez, International society of sports nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine, J. Int. Soc. Sports Nutr. 14 (1) (2017) 18.

⁵² Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck UK, Koppensteiner R, Uebelhart D et al (2005) Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia—measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. Arthritis Res Ther 7(2):R209–16

Κεφάλαιο 3^ο : Διατροφή και ινομυαλγία

Η συσχέτιση μεταξύ της ινομυαλγίας και της διατροφής έχει μελετηθεί διεξοδικά τα τελευταία χρόνια⁵³. Κατά κύριο λόγο οι διατροφικές συνήθειες σε γυναίκες με ινομυαλγία ουσιαστικά μπορεί να επηρεάσει την κλινική πορεία της νόσου αυτής αν και είναι αρκετά δύσκολο να συσχετιστεί η ινομυαλγία με μία συγκεκριμένη ανισορροπία ή εξασθένηση του μεταβολισμού⁵⁴. Έτσι λοιπόν ολοένα και περισσότερο τονίζεται η σημασία της διατροφής στην ινομυαλγία τόσο σε επίπεδο εμφάνισής της όσο και σε επίπεδο επιδείνωσης των συμπτωμάτων της.

3.1 Παχυσαρκία και μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών

Η παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος είναι κοινές συννοσηρότητες σε ασθενείς με ινομυαλγία⁵⁵. Έχει επίσης προταθεί πως η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος σχετίζεται με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ινομυαλγίας. Ωστόσο, οι διαθέσιμες αναφορές δεν είναι σε θέση να προσδιορίσουν εάν η παχυσαρκία είναι αιτία ή συνέπεια της ινομυαλγίας.

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν πως το 32-50% των ασθενών με ινομυαλγία είναι παχύσαρκοι ενώ το 21-28% είναι υπέρβαροι⁵⁶. Ο μεγαλύτερος ΔΜΣ φαίνεται να σχετίζεται με μεγαλύτερη ευαισθησία στον πόνο / ευαισθησία, καθώς και με την κακή ποιότητα ζωής και τη μειωμένη σωματική λειτουργία στην ινομυαλγία. Δεδομένα δείχνουν πως ο ΔΜΣ σχετίζεται γραμμικά με τα επίπεδα IL-6, CRP, κορτιζόλης και επινεφρίνης στην ινομυαλγία⁵⁷.

Μεταξύ των μηχανισμών που προτείνονται για την εξήγηση της σχέσης μεταξύ της ινομυαλγίας και της παχυσαρκίας είναι η μειωμένη σωματική δραστηριότητα, διαταραχές του ύπνου και κατάθλιψη⁵⁸. Όμως περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να γίνει στον τομέα αυτό.

Τα παχύσαρκα άτομα που έχουν ινομυαλγία συχνά καταναλώνουν πολύ χαμηλές ποσότητες λαχανικών και τροφών πλούσιων σε πρωτεΐνες. Ακόμα έχει αναφερθεί επίσης πως ασθενείς με ινομυαλγία και σοβαρό μυϊκό πόνο έχουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των τριών διακλαδισμένων αμινοξέων, βαλίνη, λευκίνη, και ισολευκίνη, που παρέχουν ενέργεια για τη λειτουργία

⁵³ Rossi A, A.C. Di Lollo, M.P. Guzzo, C. Giacomelli, F. Atzeni, L. Bazzichi, M. Di Franco, Fibromyalgia and nutrition: what news, Clin. Exp. Rheumatol. 33 (1 Suppl. 88) (2015) S117–S125.

⁵⁴ Basu N.K., C.M. Kaplan, E. Ichesso, T. Larkin, R.E. Harris, A. Murray, G. Waiter, D.J. Clauw, Neurobiological features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients, Arthritis Rheumatol. (2018).

⁵⁵ Ortancil O., A. Sanli, R. Eryuksel, A. Basaran, H. Ankarali, Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome, Eur. J. Clin. Nutr. 64 (3) (2010) 308.

⁵⁶ Okifuji, Akiko, Gary W. Donaldson, Lynn Barck, and Perry G. Fine. "Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep." The Journal of Pain 11, no. 12 (2010): 1329-1337.

⁵⁷ Okifuji, Akiko, David H. Bradshaw, and Chrisana Olson. "Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions." Clinical rheumatology 28, no. 4 (2009): 475-478.

⁵⁸ Ursini F., S. Naty, R.D. Grembiale, Fibromyalgia and obesity: the hidden link, Rheumatol. Int. 31 (11) (2011) 1403–1408.

των μυών και δύναμη⁵⁹. Επιπλέον, υποστηρίχθηκε ότι η λευκίνη έχει αναβολική επίδραση στον μυϊκό ιστό⁶⁰. Η λήψη αρωματικών αμινοξέων επίσης μπορεί να είναι χαμηλή και να εντοπίζεται παράλληλα σχετική ανεπάρκεια στα ένζυμα της τυροσίνης και τρυπτοφάνης, τα οποία είναι σημαντικά για την κατάλληλη σύνθεση νευροδιαβιβαστών. Η ανεπάρκεια τρυπτοφάνης εμπίπτει στο πεδίο του φάσματος υποσιτισμού πρωτεϊνών⁶¹.

Ένα ακόμα σημείο σύνδεσης της παχυσαρκίας με την ινομυαλγία είναι η διαταραχή του ύπνου που προκύπτει. Τα στοιχεία υποστηρίζουν η θετική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και μικρότερης διάρκειας ύπνου στο γενικό πληθυσμό. Αρκετές έρευνες δείχνουν πως η ινομυαλγία σχετίζεται με την διαταραχή στην αρχιτεκτονική του ύπνου και κακής ποιότητας ύπνο. Η ποιότητα του ύπνου φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στην κόπωση και τον πόνο και στην ινομυαλγία⁶². Τα δεδομένα δείχνουν ότι η ινομυαλγία και η παχυσαρκία σχετίζονται λόγω των χαμηλότερων αποδόσεων σε ύπνο αλλά και στον ανήσυχο ύπνο.

Σύμφωνα με αρκετά ευρήματα, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στον πόνο. Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι επίσης συνεπή με τα ευρήματα ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για χρόνια πόνο σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα στον σπλαχνικό πόνο και γενικά σχετίζεται με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης πόνου⁶³.

Η κακή φυσική κατάσταση έχει θεωρηθεί ως ένας από τους πιθανούς συντελεστές ευαισθησίας στον πόνο. Σε μια μελέτη, η παχυσαρκία συσχετίστηκε με μειωμένη δύναμη και ευελιξία.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός μπορεί να σχετίζεται με το ενδογενές σύστημα οπιοειδών. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία σε επιβλαβή ερεθίσματα μέσω αλλαγής που σχετίζεται με την παχυσαρκία στα ενδοκρινικά και οπιοειδή συστήματα. Η παχυσαρκία σχετίζεται με μεγαλύτερα επίπεδα προφλεγμονωδών δεικτών. Τα αποτελέσματα από την έρευνα σε πειραματόζωα υποδηλώνουν την έντονη συμμετοχή των προφλεγμονωδών κυτοκινών στην κεντρική ευαισθητοποίηση και την ανάπτυξη χρόνιας λανθάνουσας υπεραλγησίας στους μύες⁶⁴ (Dina et al., 2008). Το αν και πώς αυτές οι ενδογενείς αλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία παίζουν ρόλο

⁵⁹ Rossi A, A.C. Di Lollo, M.P. Guzzo, C. Giacomelli, F. Atzeni, L. Bazzichi, M. Di Franco, Fibromyalgia and nutrition: what news, Clin. Exp. Rheumatol. 33 (1 Suppl. 88) (2015) S117–S125.

⁶⁰ Tipton K.D., T.A. Elliott, A.A. Ferrando, A.A. Aarsland, R.R. Wolfe, Stimulation of muscle anabolism by resistance exercise and ingestion of leucine plus protein, Appl. Physiol. Nutr. Metab. 34 (2) (2009) 151–161.

⁶¹ Schwarz M., M. Offenbaecher, A. Neumeister, T. Ewert, M. Willeit, N. PraschakRieder, J. Zach, M. Zacherl, K. Lossau, R. Weissner, Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia, Neurobiol. Dis. 11 (3) (2002) 434–442.

⁶² Theadom, Alice, Mark Cropley, and Kirsty-Louise Humphrey. "Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia." Journal of psychosomatic research 62, no. 2 (2007): 145-151.

⁶³ Wachholtz, A., Binks, M., Suzuki, A. and Eisenson, H., 2009. Sleep disturbance and pain in an obese residential treatment-seeking population. The Clinical journal of pain, 25(7), pp.584-589.

⁶⁴ Dina, Olayinka A., Paul G. Green, and Jon D. Levine. "Role of interleukin-6 in chronic muscle hyperalgesic priming." Neuroscience 152, no. 2 (2008): 521-525.

στην αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε παχύσαρκους ασθενείς με ινομυαλγία απαιτεί επιπλέον έρευνα.

Η αυξημένη ευαισθησία στον πόνο σε παχύσαρκα άτομα είναι πιο έντονη στο κάτω μισό του σώματος. Εκτός από την κεντρικά διαμορφωμένη ευαισθησία στον πόνο, η ευαισθησία στον πόνο των παχύσαρκων ασθενών μπορεί επίσης να επηρεαστεί από το επιπλέον μηχανικό φορτίο που οφείλεται στον επιπλέον βάρος. Ενώ είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διαταραχές του πόνου στα οστά και τις αρθρώσεις πρόσφατα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η παχυσαρκία μπορεί επίσης να συμβάλλει σημαντικά στον πόνο που σχετίζεται με μαλακούς ιστούς⁶⁵.

Επιπλέον μελέτες σε άτομα με τραυματισμούς στον νωτιαίο μυελό υποδηλώνουν πως η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση του φόρου στους ιστούς οδηγώντας σε βαθύς τραυματισμούς των ιστών⁶⁶. Έτσι, είναι πιθανό ότι πολλοί παράγοντες φαίνεται να εμπλέκονται στη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της ευαισθησίας στον πόνο.

Οι παχύσαρκοι ασθενείς επίσης εμφανίζουν μειωμένη ευελιξία στο κάτω μέρος του σώματος καθώς και μειωμένες αντοχές γενικά. Αρκετοί παχύσαρκοι ασθενείς καταβάλλουν λιγότερη προσπάθεια λόγω αυξημένου πόνου στην ινομυαλγία οδηγώντας τους σε αρκετές περιπτώσεις να τείνουν να μειώνουν την πραγματοποίηση ασκήσεων λόγω μυοσκελετικών πόνων πράγμα που τους οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η αυξημένη ευαισθησία στον πόνο στις κάτω περιοχές του σώματος των παχύσαρκων ασθενών με ινομυαλγία μπορεί να δημιουργήσει ένα επιπλέον εμπόδιο για την πραγματοποίηση θεραπείας⁶⁷.

Παράλληλα οι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη διάρκεια ύπνου και αυξημένη δραστηριότητα κατά την διάρκεια του ύπνου. Προς το παρόν η ινομυαλγία σχετίζεται κυρίως από την υπεραλγησία, την αναπηρία την ποιότητα ζωή καθώς και τον κακό ύπνο.

3.2 Λήψη βιταμινών

Σε γενικές γραμμές μία ανισορροπία στις διατροφικές συνήθειες και στην λήψη απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, ιδιαίτερα ανόργανων συστατικών και κυρίως βιταμινών, μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ινομυαλγίας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η ανεπάρκεια στην

⁶⁵ Rano, James A., Lawrence M. Fallat, and Ruth T. Savoy-Moore. "Correlation of heel pain with body mass index and other characteristics of heel pain." *The Journal of foot and ankle surgery* 40, no. 6 (2001): 351-356.

⁶⁶ Elsner, Jonathan J., and Amit Gefen. "Is obesity a risk factor for deep tissue injury in patients with spinal cord injury?" *Journal of biomechanics* 41, no. 16 (2008): 3322-3331.

⁶⁷ Hulens, Mieke, G. Vansant, Roeland Lysens, A. L. Claessens, and Erik Muls. "Exercise capacity in lean versus obese women." *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 11, no. 5 (2001): 305-309.

λήψη θρεπτικών συστατικών κατά την διάρκεια της ινομυαλγίας θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ινομυαλγίας.

Διάφορες ανεπάρκειες βιταμινών έχουν συνδεθεί με την παρουσία διαδεδομένου ή χρόνιου πόνου. Η ανεπάρκεια της μυοαδενυλικής δεαμινάσης είναι η κύρια αιτία επώδυνων μεταβολικών μυοπαθειών, συμπεριλαμβανομένου του μυοσκελετικού πόνου που σχετίζεται με την ινομυαλγία. Όπως και οι υπόλοιπες ανεπάρκειες βιταμινών έτσι και ανεπάρκειες βιταμινών που σχετίζονται με το φολικό οξύ ή ανεπάρκεια βιταμίνης B12, αυτό φαίνεται ότι τα μειωμένα επίπεδα φερριτίνης, σχετίζεται με μυικούς πόνους της ινομυαλγίας⁶⁸.

3.2.1 Βιταμίνες του συμπλέγματος B

Μερικοί ασθενείς με ινομυαλγία μπορεί να χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια βιταμινών B και ειδικά βιταμίνης B12⁶⁹. Προηγούμενη έρευνα έχει δείξει ότι η υπομεθυλίωση υπάρχει στα ανοσοκύτταρα και τα ανοσοκύτταρα που κωδικοποιούν το DNA σε ασθενείς με χρόνια σύνδρομο κόπωσης (CFS) και ινομυαλγία. Η βιταμίνη B12 σε συνδυασμό με το φυλλικό οξύ είναι θεμελιώδεις ενδοκυτταρικοί συν-παράγοντες για τα ένζυμα υπεύθυνα για την παροχή ομάδων μεθυλίου. Σε μία έρευνα (38) ασθενείς με CFS και/ή ινομυαλγία που έλαβαν θεραπεία με ενέσεις B12 και συμπληρώματα από του στόματος φολικού οξέος, τα άτομα που έλαβαν υψηλότερες δόσεις φολικού άλατος και συμπληρωμάτων B12 εμφάνισαν καλύτερα αποτελέσματα και πρόοδο της ινομυαλγίας⁷⁰.

Η ανεπάρκεια θειαμίνης (βιταμίνη B1) έχει συνδεθεί με χρόνια διαδεδομένο πόνο και ινομυαλγία. Σε μία μικρή δοκιμή, οι ειδικοί χορήγησαν σε τρεις ασθενείς με ινομυαλγία θειαμίνη υψηλής δόσης (600-1800 mg / ημέρα). Μετά από 20 ημέρες θεραπείας παρουσίασαν σημαντικά βελτιωμένα συμπτώματα. Έτσι οι ασθενείς με ινομυαλγία μπορεί να εκδηλώσουν συμπτώματα λόγω δυσλειτουργίας της ενδοκυτταρικής μεταφοράς θειαμίνης, αν και δεν μπορούσαν να υποθέσουν τον μηχανισμό δράσης.

3.2.2 Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D έχει σχετιστεί στην πρόσφατη βιβλιογραφία με σημαντικές επιδράσεις στα οστά, νευρικό οστό, ανάπτυξη και διαφοροποίηση μυών και κατά συνέπεια με την ινομυαλγία. Παράλληλα υπάρχει μία σύνδεση μεταξύ της λειτουργίας του παραθυροειδούς (η παραθυροειδής ορμόνη ρυθμίζει την ενεργοποίηση της βιταμίνης D στην ενεργή της μορφή, 1,25- διυδροξυβιταμίνη D) και ινομυαλγία, λόγω δύο σημαντικών παραγόντων που υπάρχουν και στις δύο παθολογίες: συμπαθητική υπερκινητικότητα

⁶⁸ Park J.H., K.J. Niermann, N.J. Olsen, Evidence for metabolic abnormalities in the muscles of patients with fibromyalgia, Curr. Rheumatol. Rep. 2 (2) (2000) 131–140.

⁶⁹ Regland B, S. Forsmark, L. Halaouate, M. Matousek, B. Peilot, O. Zachrisson, C.- G. Gottfries, Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia, PloS One 10 (4) (2015) e0124648.

⁷⁰ Regland B, S. Forsmark, L. Halaouate, M. Matousek, B. Peilot, O. Zachrisson, C.- G. Gottfries, Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia, PloS One 10 (4) (2015) e0124648.

και δραστηριότητα προγεστερόνης. Το τελευταίο μπορεί να βοηθήσει να εξηγήσει γιατί οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς σε ινομυαλγία.

Σε ορισμένους ασθενείς με ινομυαλγία, τα προβλήματα μπορεί να σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, τα οποία επίσης παρεμβαίνουν στην απορρόφηση του Mg⁷¹. Μία μελέτη έδειξε μια ισχυρή σχέση μεταξύ των συμπτωμάτων της ινομυαλγίας και χαμηλών τιμών βιταμίνης D⁷². Επίσης περαιτέρω μελέτες στους μυς ασθενών με ανεπάρκεια βιταμίνης D έδειξαν μείωση των επιπέδων τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), κατάσταση παρόμοια με ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία, προκαλώντας τους οξύ πόνο⁷³.

Μελέτες έδειξαν πως η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με το άγχος αλλά και την κατάθλιψη σε ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί συμπτώματα όπως μυοπάθεια μαζί με σοβαρή μυϊκή αδυναμία, που επηρεάζει ιδιαίτερα την κινητικότητα των ποδιών⁷⁴. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι περίπου το 40% των ασθενών με ινομυαλγία έδειξαν έλλειψη βιταμίνης D.

Ωστόσο, τα κλινικά δεδομένα που αποτελούνται από πολλαπλές προοπτικές και διατομεακές δοκιμές που αξιολογούν τα επίπεδα της βιταμίνης D στο αίμα και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων απέδωσαν μόνο αμφιλεγόμενα και ασαφή αποτελέσματα.

3.2.3 Πρόσληψη μαγνησίου

Η έλλειψη μαγνησίου επηρεάζει την μυϊκή λειτουργία καθώς το μαγνήσιο σχετίζεται με την φυσιολογική λειτουργία των μυών. Η ανεπάρκεια του Mg φαίνεται να συνοδεύει χρόνια συστηματικό χαμηλού βαθμού φλεγμονή⁷⁵ και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ουσίας P, μια ουσία-σήμα που έχει αναφερθεί ως υπεύθυνη για αυξημένα επίπεδα πόνου σε ασθενείς με ινομυαλγία⁷⁶. Επίσης, η έλλειψη Mg θα μπορούσε να προκαλέσει α μικρή αύξηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και της C-

⁷¹ Kasapoğlu M. Aksoy, L. Altan, B. Ökmen Metin, The relationship between balance and vitamin 25 (OH) D in fibromyalgia patients, *Mod. Rheumatol.* 27 (5) (2017) 868–874.

⁷² Mateos F., C. Valero, J. Olmos, B. Casanueva, J. Castillo, J. Martínez, J. Hernández, J.G. Macías, Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia, *Osteoporos Int.* 25 (2) (2014) 525–533.

⁷³ Warner A.E., S.A. Arnsperger, Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D, *JCR: J. Clin. Rheumatol.* 14 (1) (2008) 12–16.

⁷⁴ Armstrong, D. J., G. K. Meenagh, I. Bickle, A. S. H. Lee, E-S. Curran, and M. B. Finch. "Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia." *Clinical rheumatology* 26, no. 4 (2007): 551-554.

⁷⁵ Simental-Mendia L.E., A. Sahebkar, M. Rodriguez-Moran, G. Zambrano-Galvan, F. Guerrero-Romero, Effect of magnesium supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized Controlled trials, *Curr. Pharm. Des.* 23 (31) (2017) 4678–4686.

⁷⁶ Weglicki W.B., T.M. Phillips, Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/ neurogenic inflammation hypothesis, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 263 (3) (1992) R734–R737.

αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και έτσι να επιδεινώσει τα προβλήματα υγείας που συνοδεύουν την ινομυαλγία⁷⁷.

Η έρευνα έχει επίσης δείξει ότι η χρόνια στέρηση ύπνου οδηγεί σε ενδοκυτταρική ανεπάρκεια Mg και μειωμένη ανοχή στην άσκηση. Μια αξιοσημείωτη αύξηση της ιντερλευκίνης-6 (IL6), η οποία έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ινομυαλγία, μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην κόπωση που θα μπορούσε να προκύψει άμεσα από την έλλειψη ύπνου⁷⁸.

Είναι γνωστό πως το μαγνήσιο αναστέλλει πολλούς νευρικούς υποδοχείς, συμπεριλαμβανομένου του N-methyl-D-aspartate (NMDA) που έχουν διερευνηθεί ως μία εναλλακτική πηγή συγκεκριμένων τύπων πόνων κατά την ινομυαλγία.

Διαταραχές της ορμονικής ισορροπίας μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να προκαλέσουν ανεπάρκεια Mg. Για παράδειγμα, η παρουσία οιστρογόνων αυξάνει τη χρήση Mg, κάτι που μπορεί να εξηγήσει γιατί πολλές γυναίκες διαγιγνώσκονται με ινομυαλγία έπειτα από την εμμηνόπαυση όταν τα επίπεδα οιστρογόνων μειώνονται⁷⁹.

Έλλειψη μαγνησίου μπορεί να προκαλέσει και η έλλειψη ύπνου η οποία μπορεί να αποδοθεί στα μειωμένα επίπεδα έκκρισης αυξητικής ορμόνης (GH), λόγω διαταραχών του ύπνου⁸⁰. Η μείωση της αυξητικής ορμόνης συνοδεύεται από μείωση του αυξητικού παράγοντα 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1), ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην 'επισκευή' των ιστών. Ο IGF-1 μπορεί να επηρεάσει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα μαγνησίου και να επηρεάσει την απέκκριση μαγνησίου⁸¹. Μελέτες ανέφεραν πως ασθενείς με ινομυαλγία εμφανίζουν σημαντική μείωση στην έκκριση αυξητικής ορμόνης κι επιπλέον τα επίπεδά του IGF-1 αυξήθηκαν έπειτα από θεραπεία με αυξητική ορμόνη⁸².

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως ασθενείς με ινομυαλγία έχουν μειωμένη εισπνοή, μυϊκή δύναμη, θωρακική κινητικότητα καθώς και αντοχή των αναπνευστικών μυών

⁷⁷ Weglicki W.B., T.M. Phillips, Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 263 (3) (1992) R734–R737.

⁷⁸ Tanabe K., A. Yamamoto, N. Suzuki, N. Osada, Y. Yokoyama, H. Samejima, A. Seki, M. Oya, T. Murabayashi, M. Nakayama, M. Yamamoto, Efficacy of oral magnesium administration on decreased exercise tolerance in a state of chronic sleep deprivation, *Jpn. Circ. J.* 62 (5) (1998) 341–346.

⁷⁹ Pamuk O, N. Cakir, The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause, *Clin. Exp. Rheumatol.*

⁸⁰ Boomershine C.S., T.A. Koch, D. Morris, A. Blinded, Randomized, placeboControlled study to investigate the efficacy and safety of ferric carboxymaltose in iron-deficient patients with fibromyalgia, *Rheumatol. Ther.* (2017) 1–11.

⁸¹ Dominguez L., M. Barbagallo, J.R. Sowers, L.M. Resnick, Magnesium responsiveness to insulin and insulin-like growth factor i in erythrocytes from normotensive and hypertensive subjects, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (12) (1998) 4402–4407.

⁸² Leal-Cerro A., J. Povedano, R. Astorga, M. Gonzalez, H. Silva, F. Garcia-Pesquera, F. Casanueva, C. Dieguez, The growth hormone (GH)-releasing hormone-GH-insulin- like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (9) (1999) 3378–3381.

συγκριτικά με υγιή άτομα και αυτή η κατάσταση εντοπίστηκε σε άτομα που εμφανίζουν έλλειψη μαγνησίου⁸³.

Το μαγνήσιο επηρεάζει ακόμα και τον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Πιο συγκεκριμένα ανεπάρκεια μαγνησίου μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη που μπορεί να οδηγήσει σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Είναι ενδιαφέρον ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο διαβήτης μπορούν να διαταράξουν την ομοιόσταση του μαγνησίου στον οργανισμό⁸⁴.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως μειωμένες ενδοκυτταρικές τιμές του μαγνησίου σε ασθενείς σχετίζονται με επιδείνωση των συμπτωμάτων της ινομυαλγίας⁸⁵.

Όμως η μείωση του μαγνησίου στον ορό πιθανώς επιδρά και στον μηχανισμό του πόνου κατά την ινομυαλγία αλλά και στον μηχανισμό ATP. Επίσης αρκετά συμπτώματα της ινομυαλγίας είναι παρόμοια με συμπτώματα ανεπάρκειας μαγνησίου στον οργανισμό.

3.2.4 Πρόσληψη σεληνίου

Έχει αποδειχτεί πως η πρόσληψη σεληνίου είναι ιδιαίτερα σημαντική για την μυϊκή δύναμη στα ζώα⁸⁶. Επιπλέον έχει αποδειχτεί πως η συμπλήρωση της διατροφής των ζώων με SE έχει προστατευτική δράση απέναντι στην ισχαιμία. Είναι επομένως εύλογο ότι ένα υψηλό συνολικό φορτίο το-ανταγωνιστικών τοξικών μετάλλων, όπως το Cd και το Hg μπορεί να επιδεινώσει τον μυϊκό πόνο στους ανθρώπους⁸⁷.

Μελέτη στην Γερμανία που συμπεριλάμβανε γυναίκες και άνδρες ασθενείς με ινομυαλγία (59 γυναίκες, μέση ηλικία 49 ετών και εννέα άνδρες, μέση ηλικία: 47 έτη) αξιολογήθηκαν τα επίπεδα του Se στον ορό (διάμεση τιμή 71 $\mu\text{g} / \text{l}$, εύρος: 39-154 $\mu\text{g} / \text{l}$). Η κατάσταση Se στους ασθενείς με ινομυαλγία διαπιστώθηκε πως χαρακτηριζόταν από μειωμένα ποσοστά Se σε σύγκριση με υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (διάμεση τιμή 77 $\mu\text{g} / \text{l}$, εύρος: 50–118 $\mu\text{g} / \text{l}$)⁸⁸. Επίσης, οι διαταραχές των σκελετικών μυών

⁸³ Benott P.N.i, B. Bistran, Metabolic and nutritional aspects of weaning from mechanical ventilation, Crit. Care Med. 17 (2) (1989) 181–185.

⁸⁴ Hao S., J. Hu, S. Song, D. Huang, H. Xu, G. Qian, F. Gan, K. Huang, Selenium alleviates aflatoxin B1-induced immune toxicity through improving glutathione peroxidase 1 and selenoprotein S expression in primary porcine splenocytes, J. Agric. Food Chem. 64 (6) (2016) 1385–1393.

⁸⁵ Engen D.J., S.J. McAllister, M.O. Whipple, S.S. Cha, L.J. Dion, A. Vincent, B.A. Bauer, D.L. Wahner-Roedler, Effects of transdermal magnesium chloride on quality of life for patients with fibromyalgia: a feasibility study, J. Integr. Med. 13 (5) (2015) 306–313.

⁸⁶ Ewan R, M. Wastell, E. Bicknell, V. Speer, Performance and deficiency symptoms of young pigs fed diets low in vitamin E and selenium, J. Anim. Sci. Technol. 29 (6) (1969) 912–915.

⁸⁷ Amin K.A., K.S. Hashem, F.S. Alshehri, S.T. Awad, M.S. Hassan, Antioxidant and hepatoprotective efficiency of selenium nanoparticles against acetaminophen-induced hepatic damage, Biol. Trace Elem. Res. 175 (1) (2017) 136–145.

⁸⁸ Reinhard P., F. Schweinsberg, D. Wernet, I. Kötter, Selenium status in fibromyalgia, Toxicol. Lett. 96 (1998) 177–180.

που χαρακτηρίζονται από κόπωση, μυϊκό πόνο και εγγύς αδυναμία έχουν έχει αναγνωριστεί σε ασθενείς με ανεπάρκεια Se⁸⁹.

Παράλληλα το σελήνιο πιθανώς ασκεί προστατευτικές δράσεις απέναντι σε ένζυμα της οικογένειας GPX. Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GPXs) είναι μια ομάδα ενζύμων που περιέχουν se και είναι ικανά να μειώσουν τα επίπεδα τοξικών υπεροξειδίων. Μια οριακή ή ανεπαρκής κατάσταση Se αναφέρεται στην Σκανδιναβία⁹⁰ και άλλες περιοχές της Ευρώπης⁹¹, γεγονός που οδηγεί σε ανεπαρκή προστασία που εξαρτάται από το GPX στον ιστό των σκελετικών μυών⁹². Ο συμπαράγοντας των GPXs είναι GSH που μπορεί επίσης να δράσει μόνος του για να μειώσει τα ROS.

Επίσης, το GSH αποτοξινώνει τα ξενοβιοτικά συμπεριλαμβανομένων των ρύπων Hg⁹³ και διατηρεί τις σουλφυδρυλ πρωτεΐνες σε χαμηλά επίπεδα⁹⁴. Τα αντιοξειδωτικά χαρακτηριστικά της GSH έχουν αποδειχθεί σε πολλά μοντέλα οξειδωτικού στρες, συμπεριλαμβανομένων μοντέλων που χρησιμοποιούν βουτιονίνη-σουλφοξιδίνη (BSO) για την εξάντληση της GSH⁹⁵. Σε αυτές τις μελέτες, η εξάντληση του GSH αυξημένο οξειδωτικό στρες σε ολόκληρα κύτταρα καθώς και στα μιτοχondριακά κλάσματα. Επιπλέον, η θεραπεία με το αμινοξύ ακετυλο-κυστεΐνη αυξάνει την προστασία από περιβαλλοντικούς ρύπους⁹⁶.

3.3 Λήψη αντιοξειδωτικών

Τα τελευταία χρόνια η θεωρία πως το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ινομυαλγίας έχει αποκτήσει αυξανόμενο ενδιαφέρον. Έχει προταθεί ότι το οξειδωτικό στρες παίζει ρόλο στην παθογένεση του πόνου και κατά συνέπεια στο είδος κι ένταση του πόνου κατά την ινομυαλγία.

Τα είδη αντιδραστικού οξυγόνου (ROS) είναι εξαιρετικά αντιδραστικά χημικά είδη σχηματίζονται από καταλύτες μετάλλων μετάβασης όπως σίδηρος, χαλκός ή μαγγάνιο. Το ROS σχηματίζεται σε οξειδωτικές διεργασίες που συνήθως εμφανίζονται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα σε όλα τα κύτταρα και

⁸⁹ Lescure A., M. Briens, A. Ferreiro, What Do We Know About Selenium Contributions to Muscle Physiology?, Selenium, Springer, 2016, pp. 475–486.

⁹⁰ Alehagen U., P. Johansson, M. Björnstedt, A. Rosén, C. Post, J. Aaseth, Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status, Eur. J. Clin. Nutr. 70 (1) (2016) 91.

⁹¹ Rayman M.P., Selenium and human health, Lancet 379 (9822) (2012) 1256–1268. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, Matousek M, Peilot B, Zachrisson O, et al. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. PLoS ONE. 2015;10(4), e0124648.

⁹² Rossi A, A.C. Di Lollo, M.P. Guzzo, C. Giacomelli, F. Atzeni, L. Bazzichi, M. Di Franco, Fibromyalgia and nutrition: what news, Clin. Exp. Rheumatol. 33 (1 Suppl. 88) (2015) S117–S125.

⁹³ Aaseth A, G. Crisponi, O. Anderson, Chelation Therapy in the Treatment of Metal Intoxication, Academic Press, 2016.

⁹⁴ Meister A., M.E. Anderson, Glutathione, Annu. Rev. Biochem. 52 (1) (1983) 711–760.

⁹⁵ Wüllner U., P.-A. Löschmann, J.B. Schulz, A. Schmid, R. Dringen, F. Eblen, L. Turski, T. Klockgether, Glutathione depletion potentiates MPTP and MPP+ toxicity in nigral dopaminergic neurones, Neuroreport 7 (4) (1996) 921–923

⁹⁶ Spiller H.A., H.L. Hays, G. Burns, M.J. Casavant, Severe elemental mercury poisoning managed with selenium and N-acetylcysteine administration, Toxicol. Commun. 1 (1) (2017) 24–28.

τους ιστούς. Υπό κανονικές συνθήκες, οι συγκεντρώσεις του ROS διατηρούνται υπό αυστηρό έλεγχο από τη δραστηριότητα ενός σύνθετου αμυντικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων ενζύμων και μη ενζυματικών ειδών. Αντίθετα, υψηλές δόσεις και / ή ανεπαρκής απομάκρυνση του ROS οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές μεταβολικές δυσλειτουργίες και βλάβη στα βιολογικά μακρομόρια. Τα τελευταία χρόνια, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τον πιθανό ρόλο του οξειδωτικού στρες στην αιτιοπαθογένεση διαφόρων ρευματολογικών παθήσεων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και η ινομυαλγία⁹⁷.

Αύξηση των ROS και μείωση του αντιοξειδωτικού μηχανισμού συμβάλλει στον τοπικό τραυματισμό των ιστών, στην δυσλειτουργία των οργάνων καθώς και σε αρκετές διαταραχές όπως φλεγμονή, καρκινογένεση, αθηροσκλήρωση και νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

Το οξειδωτικό στρες καθώς και η ανισορροπία τα κατάστασης σε ιχνοστοιχεία μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ινομυαλγίας.

Πιο συγκεκριμένα οι ρίζες υπεροξειδίου (ROS) μπλέκονται στην ενεργοποίηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών που αυξάνουν τα επίπεδα μηλονδιαλδεϋδης (MDA) και μειώνουν την δραστηριότητα της SOD⁹⁸.

Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την αυξημένη παραγωγή προϊόντων της αντίδρασης με το οξυγόνο (ROS) σε ασθενείς με ινομυαλγία⁹⁹. Μια ενδιαφέρουσα υπόθεση είναι ότι το ROS, αναστέλλοντας την μιτοχονδριακή λειτουργία, εμπλέκεται στην ανάπτυξη του μυϊκού πόνου αλλά και του πόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα, που παρατηρείται σε ασθενείς με ινομυαλγία. Αυξημένα ROS έχουν σαν αποτέλεσμα την εξασθένηση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και τη μείωση του ATP σε μυς και νευρικά κύτταρα, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιο γενικό πόνο, κατάσταση που χαρακτηρίζει την ινομυαλγία.

⁹⁷ Cordero M.D., E. Díaz-Parrado, A.M. Carrión, S. Alfonsi, J.A. Sánchez-Alcazar, P. Bullón, M. Battino, M. de Miguel, Is Inflammation a Mitochondrial DysfunctionDependent Event in Fibromyalgia? Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, 2013

⁹⁸ Cordero M.D., E. Díaz-Parrado, A.M. Carrión, S. Alfonsi, J.A. Sánchez-Alcazar, P. Bullón, M. Battino, M. de Miguel, Is Inflammation a Mitochondrial DysfunctionDependent Event in Fibromyalgia? Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, 2013

⁹⁹ Rubia M.L., A. Rus, F. Molina, M. Del Moral, Is fibromyalgia-related oxidative stress implicated in the decline of physical and mental health status, Clin. Exp. Rheumatol. 31 (6 Suppl. 79) (2013) S121–S127.

Κεφάλαιο 4^ο : Πιθανή θεραπευτική δράση διατροφής

Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες χρόνιες ασθένειες, οι ασθενείς με ινομυαλγία παρουσιάζουν μείωση στην ένταση των συμπτωμάτων τους καθώς και γενική βελτίωση της γενικής υγείας κι ευεξίας δια μέσω της τροποποίησης της διατροφής καθώς και της απώλειας του βάρους

Μελέτες που εξετάζουν το ρόλο των διαιτητικών τροποποιήσεων, συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης των μικρο- και των μακροθρεπτικών συστατικών όχι μόνο αναφέρουν υποκειμενικές βελτιώσεις στην πεπτική υγεία, αλλά και γενικότερα στην αντίληψη του πόνου. Ως εκ τούτου, μια ισορροπημένη διατροφή θα μπορούσε ενδεχομένως να παίζει ρόλο στην βελτίωση της αίσθησης της ευημερίας και της ποιότητας ζωής των ατόμων που υποφέρουν από ινομυαλγία.

Μια ακόμα έρευνα σχετικά με την ευαισθησία ασθενών έδειξε πως ασθενείς με ινομυαλγία εμφανίζουν επιδείνωση των συμπτωμάτων τους έπειτα από την κατανάλωση ορισμένων τροφίμων ενώ περίπου το 30% των ασθενών προσπαθούν να ελέγξουν τα συμπτώματά τους περιορίζοντας την κατανάλωση ορισμένων τροφίμων. Έτσι λοιπόν έχουν προταθεί αρκετές διατροφικές παρεμβάσεις με σκοπό την βελτίωση των συμπτωμάτων της ινομυαλγίας καθώς και της πιθανότητας εμφάνισής της.

4.1 Λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων

4.1.1 Συμπληρώματα κρεατίνης

Η λήψη συμπληρωμάτων κρεατίνης ή τροφών που περιέχουν αυξημένα ποσά κρεατίνης σχετίζεται με μείωση το μυοσκελετικού πόνου που σχετίζεται με την ινομυαλγία¹⁰⁰. Η κρεατίνη μειώνει το γαλακτικό οξύ που προέρχεται από γλυκολιτικούς παράγοντες και με αυτή την έννοια μειώνει την μυϊκή κόπωση που σχετίζεται με τον πόνο κατά την εμφάνιση της ινομυαλγίας.

4.1.2 Συμπληρώματα βιταμίνης D

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πιθανές μελλοντικές θεραπευτικές επιπτώσεις της βιταμίνης D απέναντι στην ινομυαλγία και πως η ανεπάρκειά της επιδεινώνει τα συμπτώματά της. Μελέτες αναφέρουν πως η συμπληρώματα βιταμίνης D μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής ασθενών με ινομυαλγία¹⁰¹.

Παράλληλα αρκετά στοιχεία εντοπίζονται που δείχνουν ότι συμπληρώματα βιταμίνης D μπορούν να αποτελέσουν σημαντικό μέτρο απέναντι στην αντιμετώπιση της ινομυαλγίας και αυτό αποδεικνύεται και από το γεγονός πως περίπου το 40% των ατόμων με ινομυαλγία έχει αναφερθεί πως πάσχουν από

¹⁰⁰ Kreider R.B., D.S. Kalman, J. Antonio, T.N. Ziegenfuss, R. Wildman, R. Collins, D.G. Candow, S.M. Kleiner, A.L. Almada, H.L. Lopez, International society of sports nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine, J. Int. Soc. Sports Nutr. 14 (1) (2017) 18.

¹⁰¹ Dogru A., A. Balkarli, V. Cobankara, S.E. Tunc, M. Sahin, Effects of vitamin d therapy on quality of life in patients with fibromyalgia, Eurasian J. Med. 49 (2) (2017) 113.

ανεπάρκεια βιταμίνης D. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στον ορό και του χρόνιου πόνου, της κατάθλιψης και του άγχους σε ασθενείς με ινομυαλγία¹⁰².

Η πρώτη μελέτη που διερεύνησε την λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε άτομα με ινομυαλγία το 2009, σε ενενήντα ασθενείς με ήπια έως μέτρια ανεπάρκεια βιταμίνης D, έδειξε πως μετά από 8 εβδομάδες παρεμβάσεων η ομάδα που έλαβε συμπληρώματα βιταμίνης D παρουσίασε σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα της ινομυαλγίας αντίθετα από ασθενείς που δεν έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D¹⁰³. Σε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν έκτοτε τονίστηκε ιδιαίτερα η σημασία της επαρκούς λήψης βιταμίνης D από την διατροφή για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης ινομυαλγίας καθώς και για την μείωση της έντασης των συμπτωμάτων της.

Ανεπαρκής λήψη βιταμίνης D οδηγεί σε ανεπάρκεια της ρύθμισης της επεξεργασίας του πόνου από το νευρικό σύστημα μέσω σύνθετων κεντρικών και περιφερειακών αλληλεπιδράσεων. Το κύριο λειτουργικό υπόβαθρο για αυτήν την αλληλεπίδραση βασίζεται στην παρουσία υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) και 1α-υδροξυλάσης [το ένζυμο αυτό μετατρέπει την 25-υδροξυβιταμίνη D (25 (OH) D) με υδροξυλίωση στην ενεργή 1,25 διυδροξυβιταμίνη D (1,25 (OH) 2D3) σε πολλές περιοχές του ανθρώπινου ΚΝΣ. Αυτά περιλαμβάνουν τον προμετωπιαίο φλοιό, την αμυγδαλή, τον ιπόκαμπο, θάλαμο και υποθάλαμο¹⁰⁴.

Η παρουσία VDR, 1α-υδροξυλάσης και VDBP στον υποθάλαμο προτείνεται ως ο μηχανισμός με τον οποίο εμπλέκεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D στην παθοφυσιολογία της ινομυαλγίας¹⁰⁵.

Η βιταμίνη D ρυθμίζει τον μετασχηματιστικό παράγοντα β1 (TGF-β1) και ιντερλευκίνη-4 (IL-4) που βρέθηκαν σε αστροκύτταρα και μικρογλοία. Ο TGF-β1 καταστέλλει την δραστικότητα διαφόρων

¹⁰² Armstrong, D. J., G. K. Meenagh, I. Bickle, A. S. H. Lee, E-S. Curran, and M. B. Finch. "Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia." *Clinical rheumatology* 26, no. 4 (2007): 551-554.

¹⁰³ Arvold, David S., Marilyn J. Odean, Maude P. Dornfeld, Ronald R. Regal, Judith G. Arvold, Gene C. Karwoski, David J. Mast, Paul B. Sanford, and Robert J. Sjoberg. "Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial." *Endocrine Practice* 15, no. 3 (2009): 203-212.

¹⁰⁴ Shipton, Edward A., and Elspeth E. Shipton. "Vitamin D and pain: vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities." *Pain research and treatment* 2015 (2015).

¹⁰⁵ Eyles, Darryl W., Steven Smith, Robert Kinobe, Martin Hewison, and John J. McGrath. "Distribution of the vitamin D receptor and 1α-hydroxylase in human brain." *Journal of chemical neuroanatomy* 29, no. 1 (2005): 21-30.

κυτοκινών, συγκεκριμένα της ιντερφερόνης- γ , TNF- α , και διαφόρων T κυττάρων όπως ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ιντερλευκίνη-2 (IL-2)¹⁰⁶.

Η βιταμίνη D φαίνεται επίσης να εμπλέκεται στην παραγωγή οξειδίου του αζώτου (NO) δια μέσω της παραγωγής συνθράκης του νιτρικού οξειδίου (NO Σ) δια μέσω του μονοπατιού NO. Παράγεται από φαγοκύτταρα ως μέρος της ανθρώπινης ανοσοαπόκρισης και η αναστολή των NOS από τη βιταμίνη D θα μπορούσε να προσφέρει μια λογική θεραπευτική προσέγγιση, καθώς σε μια προηγούμενη μελέτη η δραστηριότητα NOS έχει βρεθεί σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με ινομυαλγία συγκριτικά με μάρτυρες και τα επίπεδα NOS σχετίστηκαν σημαντικά με πόνους στο στήθος και δύσπνοια¹⁰⁷.

Σε περιφερειακό επίπεδο, ο χρόνιος επίμονος πόνος έχει επίσης συσχετιστεί με μυοπάθεια και μυοσκελετικό πόνο. Η βιταμίνη D φαίνεται να έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που μπορεί να αλλάζουν ευαισθησία περιφερικού πόνου. Η βιταμίνη D φαίνεται να αυξάνει τη μυϊκή δύναμη μέσω των πυρηνικών υποδοχέων στο μυϊκό ιστό. Στους ανθρώπους, η υποβιταμίνωση της βιταμίνης D έχει ως αποτέλεσμα τη μυοπάθεια, ιδίως στο μέγεθος και ο αριθμός των μυϊκών ινών τύπου II και η διείσδυση των λιπαρών σκελετικών μυών¹⁰⁸.

Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη διερεύνησε τη συσχέτιση της κεντρικής υπερευαισθησίας στον πόνο σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με χρόνια πόνο (47% των ασθενών με ινομυαλγία) τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 75% των ασθενών είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D (<50 nmol / L) και ο βαθμός ανεπάρκειας 25 (OH) D αντιστοιχούσε στον βαθμό ευαισθησίας του πόνου¹⁰⁹.

Μία άλλη μελέτη των Harari et al., (2011) σε 33 νορβηγούς ασθενείς με ινομυαλγία υποβλήθηκαν σε θεραπεία που περιλάμβανε καθημερινή έκθεση στον ήλιο και κολύμβηση. Η ομάδα της ινομυαλγίας που παρουσίαζε επαρκές εύρος βιταμίνης D (45,5 nmol/l) παρουσίασε σημαντική αύξηση στις τιμές βιταμίνης D (88,8%) έπειτα από έκθεση στον ήλιο και αυτή η επάρκεια βιταμίνης D με την σειρά της σχετίστηκε με μείωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον πόνο.

Το 2011 οι Matthana et al., (2011) όπου μελετήθηκαν 61 γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D από την Σαουδική Αραβία που παρουσίαζαν ινομυαλγία έδειξαν βελτίωση στα συμπτώματά τους δια μέσω της

¹⁰⁶ Albrecht, Daniel S., Palmer J. MacKie, David A. Kareken, Gary D. Hutchins, Evgeny J. Chumin, Bradley T. Christian, and Karmen K. Yoder. "Differential dopamine function in fibromyalgia." Brain imaging and behavior 10, no. 3 (2016): 829-839.

¹⁰⁷ Leung, Lawrence, and Catherine M. Cahill. "TNF- α and neuropathic pain-a review." Journal of neuroinflammation 7, no. 1 (2010): 1-11.

¹⁰⁸ Plotnikoff, Gregory A., and Joanna M. Quigley. "Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain." In Mayo clinic proceedings, vol. 78, no. 12, pp. 1463-1470. Elsevier, 2003.

¹⁰⁹ Von Känel, Roland, Veronika Müller-Hartmannsgruber, Georgios Kokinogenis, and Niklaus Egloff. "Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain." Pain medicine 15, no. 9 (2014): 1609-1618.

λήψης βιταμίνης D δια μέσω της διατροφής ώστε να διαθέτουν επαρκή επίπεδα ($>30\text{ng/ml}$) και σημαντική βελτίωση στα συμπτώματά τους σε τιμές $>50\text{ng/ml}$ ¹¹⁰.

Σε γενικές γραμμές η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D ως πιθανή θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση της ινομυαλγίας δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη σαν θεραπευτική δράση απέναντι στην ινομυαλγία όμως τα αποτελέσματα έχουν δείξει θετικές επιδράσεις.

Επιπλέον, η απόκλιση των διαθέσιμων δοκιμών θα μπορούσε επίσης να είναι το αποτέλεσμα της βιταμίνης D συμπληρώματα που χρησιμοποιούνται σε κάθε δοκιμή. Έχει προταθεί, ότι η βιταμίνη D2 (εργοκαλσιφερόλη) είναι λιγότερο ισχυρή στην επίτευξη φυσιολογικών συγκεντρώσεων σε σύγκριση με τη βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη). Η ταυτόχρονη λήψη ασβεστίου με την λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 ή D2 σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερη συνολική συγκέντρωση στον ορό.

4.1.3 Λήψη αντιοξειδωτικών παραγόντων

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το οξειδωτικό στρες και τα ιχνοστοιχεία στον ορό μπορεί να έχουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της ινομυαλγίας¹¹¹.

Αρκετές θεραπείες που βασίζονται στην πρόσληψη θρεπτικών αντιοξειδωτικών παραγόντων φαίνεται να αποτελούν μία απροσδόκητη προσέγγιση στην θεραπεία της ινομυαλγίας. Ένας συνδυασμός διαφόρων αντιοξειδωτικών και αντισχηματικών προστατευτικών ουσιών, όπως το Se, αμινο οξέα, ταυρίνη, καρνοσίνη και μελατονίνη¹¹² καθώς και φυτικές ουσίες, όπως τα φλαβονοειδή, που μπορούν να ενισχύσουν την έκφραση της αναγωγής της θειορεδοξίνης, για παράδειγμα ισοθειοκυανικών, όπως σουλφοραφάνη, ερουκίνη και ιμπερίνη βελτιώνοντας τα συμπτώματα της ινομυαλγίας¹¹³.

Επειδή τα αυξημένα επίπεδα ROS χαρακτηρίζονται από γενικό πόνο κατά την ινομυαλγία η μείωσή τους μέσω της χρήσης αντιοξειδωτικών παραγόντων αποτελεί μία ακόμα θεραπευτική προσέγγιση.

Οι βιταμίνες A και E είναι βασικές λιποδιαλυτές βιταμίνες. Είναι τα κύρια αντιοξειδωτικά που σπάζουν την αλυσίδα στους ιστούς του σώματος και θεωρούνται ότι είναι η πρώτη γραμμή άμυνας έναντι της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, προστατεύοντας τις κυτταρικές μεμβράνες σε πρώιμο στάδιο μέσω της δραστηριότητας μείωσης των ελεύθερων ριζών. Η βιταμίνη C είναι η κύρια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που

¹¹⁰ Matthana, Mona H. "The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women." Saudi medical journal 32, no. 9 (2011): 925-929.

¹¹¹ Bagis, Selda, Lulufer Tamer, Gunsah Sahin, Ramazan Bilgin, Hayal Guler, Bahadir Ercan, and Canan Erdogan. "Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder?" Rheumatology international 25, no. 3 (2005): 188-190.

¹¹² Quinn P.I., A.A. Boldyrev, V.E. Formazuyk, Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications, Mol. Aspects Med. 13 (5) (1992) 379-444.

¹¹³ Barrera L.N., A. Cassidy, I.T. Johnson, Y. Bao, N.J. Belshaw, Epigenetic and antioxidant effects of dietary isothiocyanates and selenium: potential implications for cancer chemoprevention, Proc. Nutr. Soc. 71 (2) (2012) 237-245.

μειώνει τόσο τις ελεύθερες ρίζες ενώ μετατρέπει την βιταμίνη Ε στην ενεργή μορφή της ¹¹⁴. Το μαγνήσιο (Mg) είναι ένα ιχνοστοιχείο, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση ATP και είναι σημαντικό για επαρκή μεταβολισμό των μυών. Τα τελευταία χρόνια, τα επίπεδα Mg στον ορό έχουν ερευνηθεί για να αποκαλυφθεί η αιθοπαθογένεση των ασθενών με ινομυαλγία ¹¹⁵.

Σε γενικές γραμμές οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες όμως η βιταμίνη Ε και C μπορούν να διαδραματίσουν ευεργετικό ρόλο στη διαχείριση ορισμένων τυπικών συμπτωμάτων της ινομυαλγίας καθώς βοηθούν στην λειτουργία του εγκεφάλου, της μνήμης, των συναισθηματικών αποκρίσεων καθώς και στην μυϊκή λειτουργία ¹¹⁶.

Οι Lund et al., (1986) εντόπισαν πως τα σημεία ευαισθησίας στους μυς της ινομυαλγίας οφείλονται σε τοπική υποξία¹¹⁷. Συγκεκριμένα έδειξαν ανώμαλη παρουσία οξυγόνου στην επιφάνεια των μυών στα σημεία ενεργοποίησης της ινομυαλγίας. Παράλληλα έχει εντοπιστεί πως διαταραχές στην μικροκυκλοφορία αντιοξειδωτικών στα σημεία αυτά οφείλεται στην ευαισθησία τους τονίζοντας την σημασία του οξειδωτικού στρες σαν βασική διαδικασία της ινομυαλγίας.

Οι βιταμίνες Α, Ε και C αποτελούν ισχυρά μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά. Οι συγκεντρώσεις βιταμινών Α και Ε στο πλάσμα στους ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της δράσης τους ως προς την μείωση των ελεύθερων ριζών.

4.1.4 Λήψη Mg

Σχετικά με την συσχέτιση των ανόργανων στοιχείων της διατροφής και της ινομυαλγίας, αρκετές μελέτες έχουν δείξει την μείωση του ενδοκυτταρικού μαγνησίου σε ασθενείς με ινομυαλγίας. Οι ελλείψεις μαγνησίου συσχετίστηκαν σε μεγάλο βαθμό με φλεγμονή χαμηλού βαθμού, μυϊκή αδυναμία και παραισθησία, τα οποία είναι τυπικά συμπτώματα της ινομυαλγίας. Πρόσφατη μελέτη ακόμα έδειξε πως μη επαρκής λήψη μαγνησίου από την διατροφή σχετίζεται με επιδείνωση στον κατώφλι αντίληψης του πόνου.

¹¹⁴ Sies, Helmut, and Wilhelm Stahl. "Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants." *The American journal of clinical nutrition* 62, no. 6 (1995): 1315S-1321S.

¹¹⁵ Sendur, Omer Faruk, Engin Tastaban, Yasemin Turan, and Cevval Ulman. "The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia." *Rheumatology international* 28, no. 11 (2008): 1117.

¹¹⁶ Pagliai, Giuditta, Ilaria Giangrandi, Monica Dinu, Francesco Sofi, and Barbara Colombini. "Nutritional Interventions in the management of fibromyalgia syndrome." *Nutrients* 12, no. 9 (2020): 2525.

¹¹⁷ Lund, N., A. Bengtsson, and Per Thorborg. "Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia." *Scandinavian Journal of Rheumatology* 15, no. 2 (1986): 165- 173.

Μελέτες σχετικά με τα επίπεδα Mg στο αίμα ασθενών με ινομυαλγία δείχνουν αντιφατικά αποτελέσματα. Τα επίπεδα Mg στο πλάσμα των ασθενών με ινομυαλγία ήταν χαμηλότερα από αυτά υγιών ασθενών¹¹⁸. Σε μία άλλη μελέτη οι Abraham και Fllechas (1992) διαπίστωσαν πως ανεπάρκεια Mg παίζει έναν πιθανό ρόλο στο μηχανισμό του πόνου στην ινομυαλγία. Πιστεύεται πως αυτό σχετίζεται με τον ρόλο του Mg στην παραγωγή του ATP και κατά συνέπεια στην μεγαλύτερη καταπόνηση των μυών κατά την κίνηση¹¹⁹.

Το μαγνήσιο δρα αναστέλλοντας αρκετούς νευρικούς υποδοχείς, όπως N-μεθυλ- γ -ασπαρτικό (NMDA), που σχετίζονται με την προέλευση ορισμένων τύπων πόνου στην ινομυαλγία. Το Mg αποκλείει τα κανάλια Ca, συμπεριλαμβανομένου του καναλιού υποδοχέων NMDA πράγμα που θα μπορούσε πιθανώς να εξηγήσει τα αναλγητικά αποτελέσματα από την λήψη μαγνησίου. Σε ανεπάρκεια Mg είναι δυνατό να παρατηρηθεί αύξηση της δραστηριότητας των υποδοχέων NMDA καθώς η ουσία P, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο πόνο και υψηλότερα επίπεδα ορμονών που σχετίζονται με το στρες¹²⁰.

Παράλληλα ο ρόλος της επαρκούς ποσότητας Mg στην αντιμετώπιση της ινομυαλγίας σχετίζεται με την αντιμετώπιση αρκετών εκδηλώσεων αυτής της κατάστασης όπως η κόπωση, αδυναμία μυών, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, συμπτώματα παρόμοια με την ανεπάρκεια Mg¹²¹.

Το Mg δρα αρκετά συχνά σαν φυσικό ανταγωνιστή του Ca. Το Ca δρα σαν διεγέρτης της συστολής των μυών ενώ τα Mg δρα αντίστροφα. Αυτά τα δύο κατιόντα ανταγωνίζονται την ρύθμιση της συστολής των μυών καθώς και της ρύθμισης πολλών ενζυματικών αντιδράσεων που εμπλέκονται στον ενεργητικό μεταβολισμό καθώς και την μεταγωγή του σήματος καθώς και την εγκεφαλική δραστηριότητα. Παράλληλα και η διατροφική πρόσληψη Mg καθώς και Ca αρκετά συχνά σχετίζονται με την εμφάνιση συμπτωμάτων ινομυαλγίας¹²².

¹¹⁸ Sendur, Omer Faruk, Engin Tastaban, Yasemin Turan, and Cevval Ulman. "The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia." *Rheumatology international* 28, no. 11 (2008): 1117.

¹¹⁹ Abraham, Guy E., and Jorge D. Flechas. "Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid." *Journal of Nutritional Medicine* 3, no. 1 (1992): 49-59.

¹²⁰ Andretta, Aline, Emmanuelle Dias Batista, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Ricardo Rasmussen Petterle, César Luiz Boguszewski, and Eduardo dos Santos Paiva. "Relation between magnesium and calcium and parameters of pain, quality of life and depression in women with fibromyalgia." *Advances in Rheumatology* 59, no. 1 (2019): 1-6.

¹²¹ Andretta, Aline, Emmanuelle Dias Batista, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Ricardo Rasmussen Petterle, César Luiz Boguszewski, and Eduardo dos Santos Paiva. "Relation between magnesium and calcium and parameters of pain, quality of life and depression in women with fibromyalgia." *Advances in Rheumatology* 59, no. 1 (2019): 1-6.

¹²² Andretta, Aline, Emmanuelle Dias Batista, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Ricardo Rasmussen Petterle, César Luiz Boguszewski, and Eduardo dos Santos Paiva. "Relation between magnesium and calcium and parameters of pain, quality of life and depression in women with fibromyalgia." *Advances in Rheumatology* 59, no. 1 (2019): 1-6.

4.2 Πρόσληψη FODMAP

Τα FODMAPs είναι ελάχιστα απορροφημένοι υδατάνθρακες βραχείας αλυσίδας συμπεριλαμβανομένης της λακτόζης, φρουκτόζης, πολυόλες, φρουκτάνες και γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες¹²³.

Τελευταίες μελέτες έδειξαν μία συσχέτιση μεταξύ της λήψης FODMAP (ολιγο-δι-μονοσακχαριτών και πολυολών) και της ινομυαλγίας. Από τους 31 ασθενείς (82%) που ολοκλήρωσαν στη δοκιμή, αναφέρουν βελτίωση κατά 50% στον κοιλιακό πόνο και σημαντική μείωση του σωματικού πόνου¹²⁴.

Δεδομένου ότι το 70% των ασθενών με ινομυαλγία πάσχουν από σύνδρομο του ευερέθιστου έχει προταθεί ότι η δίαιτα σε χαμηλή περιεκτικότητα σε FODMAP θα μπορούσε να είναι επωφελής για άτομα με ινομυαλγία¹²⁵.

Η μείωση των FODMAP περιλαμβάνει την αντικατάσταση των εξής τροφίμων :

- Λακτόζη - προϊόντα χωρίς λακτόζη, εναλλακτικά γαλακτοκομικά προϊόντα όπως γάλα σόγιας, αμυγδαλού ή ρυζιού.
- Φρουκτόζη - αντικατάσταση των μήλων, τα μάνγκο και τα ροδάκινα με μπανάνα, πεπόνι και φράουλα
- Φρουκτάνες – ελαχιστοποίηση της σίκαλης, σιταριού κι κρεμμυδιού με βρώμη και ρύζι
- Γαλακτάνες – ελαχιστοποίηση των φακών, ρεβιθιών, φασολιών και αντικατάσταση με πατάτες, φασολάκια και σέλινο
- Πολυόλες – μείωση της κατανάλωσης των κερασιών και δαμάσκηνων και αντικατάσταση με ακτινίδιο, λεμόνι και λάιμ.

4.3 Πρόσληψη γλουτένης

Οι ασθενείς με ινομυαλγία παρουσιάζουν συχνά συμπτώματα γαστρεντερικής (GI) που έχουν σημαντική αλληλεπικάλυψη με διάφορα που σχετίζονται με τη γλουτένη και διαταραχές όπως ναυτία, κοιλιακό άλγος, ρέψιμο και δυσπεψία και κόπωση, κόπωση, πόνος στα οστά και διαταραχές της διάθεσης. Αυτό οδήγησε πολλούς ερευνητές να υποθέσουν εάν οι ασθενείς με ινομυαλγία παρουσιάζουν υποκείμενη ευαισθησία στην γλουτένη.

¹²³ Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:261–8,

¹²⁴ Marum AP, Moreira C, Saraiva F, Tomas-Carus P, Sousa-Guerreiro CA. low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily life in fibromyalgia patients. *Scand J Pain*. 2016;13:166–72.

¹²⁵ Marum AP, Moreira C, Saraiva F, Tomas-Carus P, Sousa-Guerreiro CA. low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily life in fibromyalgia patients. *Scand J Pain*. 2016;13:166–72.

Οι ασθενείς με ινομυαλγία αρκετά συχνά παρουσιάζουν γαστρεντερικά προβλήματα που αλληλοεπικαλύπτονται με αρκετές διαταραχές που σχετίζονται με την γλουτένη όπως ναυτία, κοιλιακό άλγος, κόπωση, χρόνιος πόνος καθώς και διαταραχή της διάθεσης γεγονός που υποδηλώνει την πιθανή συνύπαρξη ευαισθησίας στην γλουτένη. Αυτό οδήγησε πολλούς ερευνητές να υποθέσουν ότι μια δίαιτα χωρίς γλουτένη θα μπορούσε να είναι επωφελής για ασθενείς με ινομυαλγία. Μία έρευνα που διερεύνησε τον κλινικό αντίκτυπο μίας δίαιτας χωρίς γλουτένη για 1 έτος σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και ινομυαλγία αποκάλυψε συνολική βελτίωση στα συμπτώματα του πόνου, της ποιότητας ζωής, της γνωστικής λειτουργίας καθώς και της τρανσγλουταμινάσης ορού στους ιστούς ¹²⁶. Η ίδια ερευνητική ομάδα διερεύνησε την επίδραση μίας δίαιτας χωρίς γλουτένη 1 έτους σε γυναίκες με ινομυαλγία με ή χωρίς λεμφοκυτταρική εντερίτιδα δείχνοντας μια ελαφριά αλλά σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα που σχετίζονται με την ινομυαλγία. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν σε παρέμβαση χωρίς γλουτένη 16,4 μηνών σε 20 ασθενείς με ινομυαλγία χωρίς κοιλιοκάκη ¹²⁷.

4.4 Διατροφικές παρεμβάσεις

4.4.1 Ελαιόλαδο

Το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο (EVOO) χαρακτηρίζεται από υψηλή συγκέντρωση φαινολικών ενώσεων. Τα αμέτρητα οφέλη για την υγεία του EVOO οφείλονται κυρίως στην αντιοξειδωτική του δράση, η οποία συνδέεται με την ικανότητά του να προστατεύει το DNA, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια από βλάβες που προκαλούνται από την έκθεση σε ROS τα οποία με τη σειρά τους αυξάνονται σε ασθενείς με ινομυαλγία¹²⁸.

Μια κλινική δοκιμή διερεύνησε την επίδραση των 50 mL / die του EVOO σε σύγκριση με το εξευγενισμένο ελαιόλαδο σε 23 γυναίκες με ινομυαλγία. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην καρβονυλίωση πρωτεϊνών, υπεροξειδωσ των λιπιδίων και την κατάσταση της ψυχικής υγείας των ασθενών με ινομυαλγίας. Παράλληλα αναφέρθηκαν κι ευεργετικά αποτελέσματα στους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες με ινομυαλγία, καταλήγωντας στο συμπέρασμα

¹²⁶ Nygaard, Vigdis, Anders Løland, Marit Holden, Mette Langaas, Håvard Rue, Fang Liu, Ola Myklebost, Øystein Fodstad, Eivind Hovig, and Birgitte Smith-Sørensen. "Effects of mRNA amplification on gene expression ratios in cDNA experiments estimated by analysis of variance." *BMC genomics* 4, no. 1 (2003): 1-13.

¹²⁷ Lee, Young Ho, Jin-Hyun Woo, Seong Jae Choi, Jong Dae Ji, and Gwan Gyu Song. "Association between the rs7574865 polymorphism of STAT4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis." *Rheumatology international* 30, no. 5 (2010): 661-666.

¹²⁸ Rus, Alma, Francisco Molina, Manuel Miguel Ramos, María Josefa Martínez- Ramírez, and María Luisa Del Moral. "Extra virgin olive oil improves oxidative stress, functional capacity, and health-related psychological status in patients with fibromyalgia: A preliminary study." *Biological research for nursing* 19, no. 1 (2017): 106-115.

πως το EVOO μπορεί να προστατεύσει τις γυναίκες με ινομυαλγίας από καρδιαγγειακές παθήσεις αναδεικνύοντας την θεραπευτική δράση του ελαιόλαδου¹²⁹.

4.4.2 Αρχαία σιτηρά

Τα τελευταία το ολοένα και αυξανόμενο ενδιαφέρον για αρχαία σιτηρά όπως το σιτάρι Khorasan έχει οδηγήσει στην μελέτη της επίδρασής τους σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως η ινομυαλγία¹³⁰. Η θετική επίδραση στην κατάσταση της υγείας φαίνεται να οφείλεται στην υψηλότερη περιεκτικότητα σε μακρο- και μικροστοιχεία, ιδίως μαγνήσιο, φώσφορο, κάλιο, σελήνιο και ψευδάργυρο, καθώς και καροτενοειδή και πολυφαινόλες, σε σύγκριση με το σύγχρονο σιτάρι.

Μελέτες σχετικά με την επίδραση μίας διατροφής που βασίζεται στο αρχαίο σιτάρι Khorasan σε σύγκριση με την σύγχρονη ποικιλία Palesio έδειξαν βελτίωση στα συμπτώματα και ποιότητα ζωής ασθενών με ινομυαλγία¹³¹. Μετά από 8 εβδομάδες, οι συμμετέχοντες ανέφεραν μια συνολική βελτίωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ινομυαλγία συμπεριλαμβανόμενου του εύρους του σωματικού πόνου, της υπνηλίας κατά την διάρκεια της ημέρα, της κόπωσης, κούρασης με αποτέλεσμα τη βελτίωση των επιπτώσεων της νόσου στις καθημερινές δραστηριότητες.

4.4.3 Γλουταμινικό νάτριο (MSG) και ασπαρτάμη

Το γλουταμινικό νάτριο (MSG) και η ασπαρτάμη μπορούν να δρουν ως μόρια διεγερτοτοξίνης σε οργανισμούς, ενεργώντας ως διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές και μπορεί να οδηγήσουν σε νευροτοξικότητα εάν καταναλώνονται σε υπερβολικές ποσότητες¹³².

Δυο μελέτες σε ασθενείς με ινομυαλγία ανέφεραν συνολική βελτίωση στα συμπτώματα της ινομυαλγίας όπως ο χρόνιος πόνος, κόπωση, ύπνος και γνωστική λειτουργία έπειτα από αρκετούς μήνες διατροφής χωρίς MSG και ασπαρτάμη¹³³.

¹²⁹ Rus, Alma, Francisco Molina, María Josefa Martínez-Ramírez, María Encarnación Aguilar-Ferrándiz, Ramón Carmona, and María Luisa Del Moral. "Effects of olive oil consumption on cardiovascular risk factors in patients with fibromyalgia." *Nutrients* 12, no. 4 (2020): 918.

¹³⁰ Whittaker, Anne, Monica Dinu, Francesca Cesari, Anna Maria Gori, Claudia Fiorillo, Matteo Becatti, Alessandro Casini, Rossella Marcucci, Stefano Benedettelli, and Francesco Sofi. "A khorasan wheat-based replacement diet improves risk profile of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a randomized crossover trial." *European journal of nutrition* 56, no. 3 (2017): 1191-1200.

¹³¹ Pagliai, Giuditta, Iliaria Giangrandi, Monica Dinu, Francesco Sofi, and Barbara Colombini. "Nutritional Interventions in the management of fibromyalgia syndrome." *Nutrients* 12, no. 9 (2020): 2525.

¹³² Smith, Jerry D., Chris M. Terpening, Siegfried OF Schmidt, and John G. Gums. "Relief of fibromyalgia symptoms following discontinuation of dietary excitotoxins." *Annals of pharmacotherapy* 35, no. 6 (2001): 702-706.

¹³³ Smith, Jerry D., Chris M. Terpening, Siegfried OF Schmidt, and John G. Gums. "Relief of fibromyalgia symptoms following discontinuation of dietary excitotoxins." *Annals of pharmacotherapy* 35, no. 6 (2001): 702-706.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως επιδεινώνεται η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ινομυαλγίας και μειώνεται η ποιότητα της ζωής ας ασθενείς με ινομυαλγία έπειτα από εξάλειψη του MSG και της ασπαρτάμης από την διατροφή.

4.4.4 Μεσογειακή διατροφή

Λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα για τις πιθανές ευεργετικές επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής στην ινομυαλγία όμως είναι ιδιαίτερα θετικά. Μία πρόσφατη μελέτη σε 95 γυναίκες με ινομυαλγία έδειξε πως η ακολούθηση της μεσογειακής διατροφής συνδέεται θετικά με την οστική υγεία γυναικών με ινομυαλγία.

Δεδομένου ότι οι μεταβολές στην εντερική βακτηριακή χλωρίδα φαίνεται να συνεισφέρουν σε πολλές χρόνιες φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των ρευματικών παθήσεων όπως η ινομυαλγία ο Michalsen και οι συνάδελφοί του μελέτησαν την επίδραση στην μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου με την χρήση της μεσογειακής διατροφής και 8ήμερο πρόγραμμα διαλείπουσας νηστείας σε ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία. Παραδόξως, μετά από 2 εβδομάδες και 3 μήνες παρακολούθησης, οι συγγραφείς δεν βρήκαν σημαντικές αλλαγές στον αριθμό των βακτηρίων κοπράνων μετά τις δύο διατροφικές παρεμβάσεις. Επιπλέον, δεν εμφανίστηκαν σημαντικές διαφορές στην ανάλυση της εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης A ή της συμπτωματολογίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι ούτε η μεσογειακή διατροφή ούτε η διαλείπουσα νηστεία επηρέασαν την μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου σε ασθενείς που πάσχουν από ινομυαλγία.

Από την άλλη πλευρά, μια πρόσφατη μελέτη 22 ασθενών με ινομυαλγία έδειξε πως η μεσογειακή διατροφή 16 εβδομάδων με ή χωρίς υψηλές δόσεις τρυπτοφάνης και μαγνησίου οδήγησε σε πολλά ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση της κόπωσης και άγχους, στην κατάθλιψη και στη μείωση των πιθανών διαταραχών διατροφής με σημαντική βελτίωση στην ομάδα που ακολουθούσε ένα πρόγραμμα μεσογειακής διατροφής¹³⁴.

¹³⁴ Martínez-Rodríguez, Alejandro, Jacobo Á. Rubio-Arias, Domingo J. Ramos-Campo, Cristina Reche-García, Belén Leyva-Vela, and Yolanda Nadal-Nicolás. "Psychological and sleep effects of tryptophan and magnesium-enriched mediterranean diet in women with fibromyalgia." *International journal of environmental research and public health* 17, no. 7 (2020): 2227.

4.4.5 Χορτοφαγική διατροφή (Vegetarian diet)

Οι χορτοφαγικές δίαιτες χαρακτηρίζονται από μεγάλες ποσότητες φυτικών τροφών πλούσιων σε φυτικές ίνες, βιταμίνες, ανόργανα άλατα και αντιοξειδωτικά στοιχεία, οδηγώντας στην υπόθεση ότι αυτό το διατροφικό μοτίβο μπορεί να έχει ανακουφιστικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ινομυαλγία λόγω των αντιφλεγμονώδων ιδιοτήτων¹³⁵.

Η πρώτη μελέτη που εξέτασε την επίδραση της χορτοφαγικής διαίτας σε ασθενείς με ινομυαλγία έδειξε πως μετά από μία περίοδο 3 εβδομάδων χορτοφαγικής διατροφής οι συμμετέχοντες ανέφεραν μια συνολική βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Στη συνέχεια οι Kaartinen et al., δοκίμασαν μία αυστηρή χορτοφαγική διαίτα 3 μηνών σε ασθενείς με ινομυαλγία έδειξαν μία σημαντική βελτίωση στον πόνο, την ποιότητα ύπνου καθώς και στην δυσκαμψία των αρθρώσεων¹³⁶.

¹³⁵ Arranz L.I., M.-Á. Canela, M. Rafecas, Fibromyalgia and nutrition, what do we know? Rheumatol. Int. 30 (11) (2010) 1417–1427.

¹³⁶ Kaartinen, K., K. Lammi, M. Hyten, M. Nenonen, O. Hänninen, and A-L. Rauma. "Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms." Scandinavian journal of rheumatology 29, no. 5 (2000): 308-313.

Συμπεράσματα

Τα τελευταία χρόνια η ευαισθητοποίηση των ανθρώπων σε θέματα διατροφής καθώς και τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την θεραπευτική δράση της διατροφής έχει οδηγήσει στην πραγματοποίηση μελετών σχετικά με την χρήση της απέναντι στην αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων καθώς και στην βελτίωση των συμπτωμάτων της. Μία τέτοια πάθηση είναι και η ινομυαλγία.

Η ινομυαλγία αποτελεί ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διάχυτο μυοσκελετικό πόνο, ευαισθησία καθώς και άλλα συμπτώματα όπως για παράδειγμα η διαταραχή του ύπνου καθώς και των συναισθημάτων. Σε γενικές γραμμές δεν έχουν εντοπιστεί τα αίτια της ινομυαλγίας καθώς χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο σύνολο συμπτωμάτων και σημείων. Πιθανολογείται πως για την ινομυαλγία είναι υπεύθυνα γονιδιακά αίτια καθώς αρκετά συχνά η ινομυαλγία χαρακτηρίζεται από κληρονομικότητα. Παράλληλα έχουν εντοπιστεί αυξημένα επίπεδα διεργετικών νευροδιαβιβαστών όπως κυτοκίνες που πιθανολογούν πως τα αίτια της ινομυαλγίας είναι η φλεγμονή. Σε αρκετές περιπτώσεις η ινομυαλγία οφείλεται σε φλεγμονές καθώς και σε διαταραχές στην γαστρεντερική χλωρίδα.

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες έχουν σχετίσει την ινομυαλγία με την διατροφή και συγκεκριμένα με την λήψη ορισμένων βιταμινών και ιχνοστοιχείων όπως και με τα γενικά χαρακτηριστικά της διατροφής. Γενικότερα η παχυσαρκία και μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών επιδεινώνει τα συμπτώματα της ινομυαλγίας ενώ προάγει και την εμφάνισή της. Παράλληλα η πρόσληψη ιχνοστοιχείων όπως το μαγνήσιο, σελήνιο και αντιοξειδωτικά δρουν ευεργετικά απέναντι στην πρόληψη της ινομυαλγίας και την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της. Παράλληλα έχει μελετηθεί και η ακολούθηση ορισμένων διατροφικών προτύπων σε σχέση με την ινομυαλγία. Το ελαιόλαδο αποτελεί μία τροφή που περιέχει σημαντικά αντιοξειδωτικά συστατικά που δρουν ευεργετικά απέναντι στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ινομυαλγίας. Παράλληλα η ακολούθηση της μεσογειακής διατροφής και της χορτοφαγικής διατροφής βρέθηκε πως προσφέρει σημαντικά οφέλη απέναντι στην βελτίωση των συμπτωμάτων της ινομυαλγίας πιθανώς λόγω της περιεκτικότητας σε αντιοξειδωτικά συστατικά και βιταμίνες. Παράλληλα μία διατροφή χωρίς FODMAP, χωρίς γλουτένη και χωρίς γλουταμινικό νάτριο και ασπαρτάμη βρέθηκε πως βελτιώνει τα συμπτώματα της ινομυαλγίας σε ασθενείς που πάσχουν από αυτή.

Έτσι λοιπόν από τις έρευνες που μελετήθηκαν είναι ευρέως αποδεκτό πως η ινομυαλγία σχετίζεται στενά με την διατροφή των ασθενών πράγμα που επιβεβαιώνεται από αρκετές μελέτες. Γενικότερα διατροφές πλούσιες σε θρεπτικά συστατικά και κυρίως αντιοξειδωτικά δρουν ευεργετικά απέναντι στην εξομάλυνση των συμπτωμάτων της ινομυαλγίας. Όμως είναι σημαντικό να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες ώστε να διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός θεραπευτικής επίδρασης της διατροφής στην ινομυαλγία.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Aaseth A. G. Crisponi, O. Anderson, Chelation Therapy in the Treatment of Metal Intoxication. Academic Press, 2016.
- Abraham, Guy E, and Jorge D. Flechas. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. *Journal of Nutritional Medicine* 3, no. 1 1992: 49-59.
- Affaitati G, Costantini R, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Giamberardino MA. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *Eur J Pain* 2011, 15(1):61–9.
- Albrecht, Daniel S, Palmer J. MacKie, David A. Kareken, Gary D. Hutchins, Evgeny J. Chumin, Bradley T. Christian, and Karmen K. Yoder. Differential dopamine function in fibromyalgia. *Brain imaging and behavior* 10, no. 3. 2016: 829-839.
- Alciati, Alessandra, Piercarlo Sarzi-Puttini, Alberto Batticciotto, Riccardo Torta, Felice Gesuele, Fabiola Atzeni, and Jules Angst. "Overactive lifestyle in patients with fibromyalgia as a core feature of bipolar spectrum disorder." *Clin Exp Rheumatol* 30, no. 6 Suppl 74 2012 (74): 122-128.
- Alehagen U.P. Johansson, M. Björnstedt, A. Rosén, C. Post, J. Aaseth. Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status, *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016, 70 (1): 91.
- Amin K.A, K.S. Hashem, F.S. Alshehri, S.T. Awad, M.S. Hassan. Antioxidant and hepatoprotective efficiency of selenium nanoparticles against acetaminophen-induced hepatic damage, *Biol. Trace Elem. Res.* 2017, 175 (1): 136–145.
- Andretta, Aline, Emmanuelle Dias Batista, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Ricardo Rasmussen Petterle, César Luiz Boguszewski, and Eduardo dos Santos Paiva. "Relation between magnesium and calcium and parameters of pain, quality of life and depression in women with fibromyalgia." *Advances in Rheumatology* 59, no. 1 , 2019: 1-6.
- Armstrong D. J, G. K. Meenagh, I. Bickle, A. S. H. Lee, E-S. Curran, and M. B. Finch. "Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia." *Clinical rheumatology* 26, no. 4 2007: 551-554.
- Arranz L.I., M.-Á. Canela, M. Rafecas, Fibromyalgia and nutrition, what do we know? *Rheumatol. Int.* 2010, 30 (11):1417–1427.
- Arvold, D. S, Marilyn J. Odean, Maude P. Dornfeld, Ronald R. Regal, Judith G. Arvold, Gene C. Karwoski, David J. Mast, Paul B. Sanford, and Robert J. Sjoberg. "Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial." *Endocrine Practice* 15, no. 3 2009: 203-212.

Bagis, Selda, Lulufer Tamer, Gunsah Sahin, Ramazan Bilgin, Hayal Guler, Bahadir Ercan, and Canan Erdogan. "Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder?." *Rheumatology international* 25, no. 3 (2005): 188-190.

Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:261–8,

Barrera L.N., A. Cassidy, I.T. Johnson, Y. Bao, N.J. Belshaw. 'Epigenetic and antioxidant effects of dietary isothiocyanates and selenium: potential implications for cancer chemoprevention', *Proc. Nutr.* 2012.

Basu N.K., C.M. Kaplan, E. Ichesso, T. Larkin, R.E. Harris, A. Murray, G. Waiter, D.J. Clauw, Neurobiological features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheumatol.* 2018.

Benott P.N, B. Bistran, Metabolic and nutritional aspects of weaning from mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 1989 17(2): 181–185.

Bjurstrom, M.F, Giron, S.E. and Griffis, C.A. 'Cerebrospinal fluid cytokines and neurotrophic factors in human chronic pain populations: a comprehensive review'. *Pain Practice.* 2016 16(2):183-203.

Boomershine C.S., T.A. Koch, D. Morris, A. Blinded, Randomized, placeboControlled study to investigate the efficacy and safety of ferric carboxymaltose in iron-deficient patients with fibromyalgia., *Rheumatol. Ther.* 2017:1–11.

Ciappuccini R, Ansement, J. F. Maillefert, C. Tavernier, and P. Ornetti. "Case report: Aspartame-induced fibromyalgia, an unusual but curable cause of chronic pain." *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements* 28. 2010: 131.

Clauw DJ. Pain management: fibromyalgia drugs are “as good as it gets” in chronic pain. *Nat Rev Rheumatol.* 2010, 6(8):439-440.

Cordero M.D, E. Díaz-Parrado, A.M. Carrión, S. Alfonsi, J.A. Sánchez-Alcazar, P. Bullón, M. Battino, M. de Miguel, Is Inflammation a Mitochondrial Dysfunction Dependent Event in Fibromyalgia? Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, 2013.

Dina, Olayinka A, Paul G. Green, and Jon D. Levine. "Role of interleukin-6 in chronic muscle hyperalgesic priming." *Neuroscience* 152. 2008, (2):521-525.

Dogru A, A. Balkarli, V. Cobankara, S.E. Tunc, M. Sahin. Effects of vitamin d therapy on quality of life in patients with fibromyalgia, *Eurasian J. Med.* 2017, 49(2):113.

Dominguez L, M. Barbagallo, J.R. Sowers, L.M. Resnick. Magnesium responsiveness to insulin and insulin-like growth factor I in erythrocytes from normotensive and hypertensive subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 1998, (12):4402–4407.

Donmez, S, O. N. Pamuk, E. G. Umit, and M. S. Top. "Autoimmune rheumatic disease associated symptoms in fibromyalgia patients and their influence on anxiety, depression and somatisation: a comparative study." *Clin Exp Rheumatol* 30. 2012, 74: 65-69.

Elsner, Jonathan J, and Amit Gefen. "Is obesity a risk factor for deep tissue injury in patients with spinal cord injury?." *Journal of biomechanics* 41, 2008, (16): 3322-3331.

Engen D.J, S.J. McAllister, M.O. Whipple, S.S. Cha, L.J. Dion, A. Vincent, B.A. Bauer, D.L. Wahner-Roedler. Effects of transdermal magnesium chloride on quality of life for patients with fibromyalgia: a feasibility study. *J. Integr. Med.* 13 2015, (5):306–313.

Ewan R, M. Wastell, E. Bicknell, V. Speer, Performance and deficiency symptoms of young pigs fed diets low in vitamin E and selenium. *J. Anim. Sci. Technol.* 29 . 1969, (6):912–915.

Eyles, Darryl W, Steven Smith, Robert Kinobe, Martin Hewison, and John J. McGrath. "Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain." *Journal of chemical neuroanatomy* 29, no. 1 2005, (23): 21-30.

Fava, Antonietta, Massimiliano Plastino, Dario Cristiano, Antonio Spanò, Stefano Cristofaro, Carlo Opiari, Antonio Chillà et al. "Insulin resistance possible risk factor for cognitive impairment in fibromyalgic patients." *Metabolic brain disease* 28, no. 4. 2013: 619-627.

Ferreira J, K.M. Trichês, R. Medeiros, J.B. Calixto, Mechanisms involved in the nociception produced by peripheral protein kinase C activation in mice, *Pain* 117 . 2005, (1-2):171–181.

Güven AZ, Kul Panza E, Gündüz OH. Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. *Eura Medicophys* 2005, 41(4):309–13.

Hao S, J. Hu, S. Song, D. Huang, H. Xu, G. Qian, F. Gan, K. Huang. Selenium alleviates aflatoxin B1-induced immune toxicity through improving glutathione peroxidase 1 and selenoprotein S expression in primary porcine splenocytes, *J. Agric. Food Chem.* 2016 , 64(6):1385–1393.

Harari, Marco, Elisabeth Dransdahl, Shraga Shany, Yael Baumfeld, Arie Ingber, Victor Novack, and Shaul Sukenik. "Increased vitamin D serum levels correlate with clinical improvement of rheumatic diseases after Dead Sea climatotherapy." *IMAJ-Israel Medical Association Journal* 13, no. 4. 2011.

Harris RE. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. *Arthritis Res Ther.* 2010, 12(5):14.

Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG Jr, Keck PE Jr, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med.* 1992, 92(4):363–7.

Hughes L. Physical and psychological variables that influence pain in patients with fibromyalgia. *Orthop Nurs.* 2006, 25(2):112–9.

Hulens, Mieke, G. Vansant, Roeland Lysens, A. L. Claessens, and Erik Muls. "Exercise capacity in lean versus obese women." *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 11, no. 5. 2001: 305-309.

Jensen KB, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SC et al. Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis Rheum.* 2010, 62(11):3488–95.

Kaartinen, K, K. Lammi, M. Hypen, M. Nenonen, O. Hänninen, and A-L. Rauma. "Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms." *Scandinavian journal of rheumatology* 29, 2000: 308-313.

Kaleth A.S, J.E. Slaven, D.C. Ang, Obesity moderates the effects of motivational interviewing treatment outcomes in fibromyalgia, *Clin. J. Pain.* 2018, 34 (1):76–81.

Kasapoğlu M. Aksoy, L. Altan, B. Ökmen Metin, The relationship between balance and vitamin 25 (OH) D in fibromyalgia patients. *Mod. Rheumatol.* 2017, 27(5): 868–874.

Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2006, (166) :1649–54.

Komaroff A.L, T.A. Cho. Role of Infection and Neurologic Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. *Seminars in Neurology.* © Thieme Medical Publishers, 2011: 325-337.

Kosek, E, Altawil, R, Kadetoff D, Finn, A, Westman M, Le Maître, E Andersson, M., Jensen-Urstad, M. and Lampa, J. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis. *Journal of neuroimmunology.* 2015, (280):49-55.

Kreider R.B, D.S. Kalman, J. Antonio, T.N. Ziegenfuss, R. Wildman, R. Collins, D.G. Candow, S.M. Kleiner, A.L. Almada, H.L. Lopez, International society of sports nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine, *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017, 14(1):18.

Leal-Cerro A, J. Povedano, R. Astorga, M. Gonzalez, H. Silva, F. Garcia-Pesquera, F. Casanueva, C. Dieguez. The growth hormone (GH)-releasing hormone-GH-insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84(9):3378–3381.

Lee, Young Ho, Jin-Hyun Woo, Seong Jae Choi, Jong Dae Ji, and Gwan Gyu Song. "Association between the rs7574865 polymorphism of STAT4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis." *Rheumatology international* 30, no. 5 . 2010: 661-666.

Lescure A, M. Briens A. Ferreiro. What Do We Know About Selenium Contributions to Muscle Physiology?, *Selenium*, Springer. 2016:475–486.

Leung, Lawrence, and Catherine M. Cahill. "TNF- α and neuropathic pain-a review." *Journal of neuroinflammation* 7, no. 1. 2010: 1-11.

Lindstedt F, Karshikoff B, Schalling M, Olgart Höglund C, Ingvar M, Lekander M, Kosek E. Serotonin-1A receptor polymorphism (rs6295) associated with thermal pain perception. *PLoS One* 2012.

Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2015, 11: 639–48.

Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996.

Lotsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther.* 2009, 124:168–84.

Lund N, A. Bengtsson, and Per Thorborg. "Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia." *Scandinavian Journal of Rheumatology* 15, no. 2. 1986: 165-173.

MacIver K, D. Lloyd, S. Kelly, N. Roberts, T. Nurmikko, The relief of phantom pain using mental imagery, *Eur. J. Pain* 10. 2006.

Maekawa K, Clark GT, Kuboki T (2002) Intramuscular hypoperfusion, adrenergic receptors, and chronic muscle pain. *J Pain* 3(4): 251–60

Martínez-Rodríguez, Alejandro, Jacobo Á. Rubio-Arias, Domingo J. Ramos-Campo, Cristina Reche-García, Belén Leyva-Vela, and Yolanda Nadal-Nicolás. "Psychological and sleep effects of tryptophan and magnesium-enriched mediterranean diet in women with fibromyalgia." *International journal of environmental research and public health* 17, no. 7. 2020: 2227.

Mease P, Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment, *J. Rheumatol.* 2005.

Malin K, Littlejohn GO . Psychological control is a key modulator of fibromyalgia symptoms and comorbidities. *J Pain Res* . 2012, 5:463–71.

Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9:216.

Marum AP, Moreira C, Saraiva F, Tomas-Carus P, Sousa-Guerreiro CA. low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily life in fibromyalgia patients. *Scand J Pain*. 2016, 13:166–72.

Mateos F., C. Valero, J. Olmos, B. Casanueva, J. Castillo, J. Martínez, J. Hernández, J.G. Macías, Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia, *Osteoporos Int*. 2014, 25(2):525–533.

Matthana, Mona H. "The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women." *Saudi medical journal* 32, no. 9 . 2011: 925-929.

Meister A, M.E. Anderson, Glutathione, *Annu. Rev. Biochem*. 1983, 52(1): 711–760.

Mengshoel AM, Forre O. Pain and fatigue in patients with rheumatic disorders. *Clin Rheumatol* 1993, 12(4):515–21.

Mirghani, Hyder O., and Abdulateef S. Elbadawi. "Are diabetes mellitus, restless syndrome, and fibromyalgia related?." prevalence 1, 2016.

Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck UK, Koppensteiner R, Uebelhart D et al (2005) Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia—measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther* 7(2):R209–16

Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with ‘unexplained’ chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014, 15:1671–83.

Nygaard, Vigdis, Anders Løland, Marit Holden, Mette Langaas, Håvard Rue, Fang Liu, Ola Myklebost, Øystein Fodstad, Eivind Hovig, and Birgitte Smith-Sørensen. "Effects of mRNA amplification on gene expression ratios in cDNA experiments estimated by analysis of variance." *BMC genomics* 4, no. 1 2003: 1-13.

Okifuji, Akiko, David H. Bradshaw, and Chrisana Olson. "Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions." *Clinical rheumatology* 28, no. 4, 2009: 475-478.

Okifuji, Akiko, Gary W. Donaldson, Lynn Barck, and Perry G. Fine. "Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep." *The Journal of Pain* 11, no. 12, 2010: 1329-1337.

- Ortancil O., A. Sanli, R. Eryuksel, A. Basaran, H. Ankarali, Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome, *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010, 64(3):308.
- Pagliai, Giuditta, Ilaria Giangrandi, Monica Dinu, Francesco Sofi, and Barbara Colombini. "Nutritional Interventions in the management of fibromyalgia syndrome." *Nutrients* 12, no. 9, 2020: 2525.
- Park J.H, K.J. Niermann, N.J. Olsen, Evidence for metabolic abnormalities in the muscles of patients with fibromyalgia, *Curr. Rheumatol.* 2000, 2(2):131–140.
- Pamuk O, N. Cakir, The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005, 23(6): 778.
- Quinn P.I., A.A. Boldyrev, V.E. Formazuyk, Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications, *Mol. Aspects Med.* 1992, 13(5):379–444.
- Plotnikoff, Gregory A, and Joanna M. Quigley. "Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain." In *Mayo clinic proceedings*, vol. 78, no. 12, pp. 1463-1470. Elsevier, 2003.
- Rano, James A, Lawrence M. Fallat, and Ruth T. Savoy-Moore. "Correlation of heel pain with body mass index and other characteristics of heel pain." *The Journal of foot and ankle surgery* 40, no. 6. 2001: 351-356.
- Regland B, S. Forsmark, L. Halaouate, M. Matousek, B. Peilot, O. Zachrisson, C.- G. Gottfries, Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia, *PloS One* 10. 2015.
- Reinhard P, F. Schweinsberg, D. Wernet, I. Kötter, Selenium status in fibromyalgia, *Toxicol. Lett.* 96 1998: 177–180.
- Rayman M.P, Selenium and human health, *Lancet* 379 . Regland B, Forsmark S, Halaouate L, Matousek M, Peilot B, Zachrisson O, et al. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. *PLoS ONE*. 2015, 10(4): 1256-1268.
- Ribeiro G.A., R.H. Scola, E.J. Piovesan, W. Junior, D. Rugeri, Ed.S. Paiva, C.L.Pd. Cunha, L.C. Werneck, The importance of lactic acid in migraines and fibromyalgia, *Rev. Bras. Reumatol.* 2015, 55 (6): 471–476.
- Rossi A, A.C. Di Lollo, M.P. Guzzo, C. Giacomelli, F. Atzeni, L. Bazzichi, M. Di Franco, Fibromyalgia and nutrition: what news, *Clin. Exp. Rheumatol.* 33 (1 Suppl. 88). 2015: 117–S125.

Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* . 2004, 31(6): 1193–9.

Rubia M.L, A. Rus, F. Molina, M. Del Moral, Is fibromyalgia-related oxidative stress implicated in the decline of physical and mental health status, *Clin. Exp. Rheumatol*. 31 (6 Suppl. 79). 2013.

Rus, Alma, Francisco Molina, Manuel Miguel Ramos, María Josefa Martínez-Ramírez, and María Luisa Del Moral. "Extra virgin olive oil improves oxidative stress, functional capacity, and health-related psychological status in patients with fibromyalgia: A preliminary study." *Biological research for nursing* 19, no. 1. 2017: 106-115.

Rus, Alma, Francisco Molina, María Josefa Martínez-Ramírez, María Encarnación Aguilar-Ferrándiz, Ramón Carmona, and María Luisa Del Moral. "Effects of olive oil consumption on cardiovascular risk factors in patients with fibromyalgia." *Nutrients* 12, no. 4. 2020: 918.

Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992, 35:550–6.

Russell IJ, Holman AJ, Swick TJ, Alvarez-Horine S, Wang YG, Guinta D; Sodium Oxybate 06-008 FM Study Group. Sodium oxybate reduces pain, fatigue, and sleep disturbance and improves functionality in fibromyalgia: results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2011, 152(5):1007- 1017.

Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol* 2009, 88:17–31.

Schwarz M., M. Offenbaecher, A. Neumeister, T. Ewert, M. Willeit, N. PraschakRieder, J. Zach, M. Zacherl, K. Lossau, R. Weisser, Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia, *Neurobiol. Dis*. 2002, 11(3):434–442.

Sendur, Omer Faruk, Engin Tastaban, Yasemin Turan, and Cevval Ulman. "The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia." *Rheumatology international* 28, no. 11. 2008: 1117.

Shipton, Edward A., and Elspeth E. Shipton. "Vitamin D and pain: vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities." *Pain research and treatment* 2015.

Sies, Helmut, and Wilhelm Stahl. "Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants." *The American journal of clinical nutrition* 62, no. 6. 1995: 1315S-1321S.

Simental-Mendia L.E, A. Sahebkar, M. Rodriguez-Moran, G. Zambrano-Galvan, F. Guerrero-Romero, Effect of magnesium supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized Controlled trials, *Curr. Pharm. Des.* 2017, 23(31):4678–4686.

Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain.* 2008, 9(2):164-173.

Smith, Jerry D., Chris M. Terpening, Siegfried OF Schmidt, and John G. Gums. "Relief of fibromyalgia symptoms following discontinuation of dietary excitotoxins." *Annals of pharmacotherapy* 35, no. 6 2001: 702-706.

Smith HS, Harris RE, Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Benzon HT, Raja SN, Molly RE, Liu SS, Fishman SM, editors. *Essentials of pain medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011: 345–50.

Soriano-Maldonado, Alberto, Kirstine Amris, Francisco B. Ortega, Víctor Segura-Jiménez, Fernando Estévez-López, Inmaculada C. Álvarez-Gallardo, Virginia A. Aparicio, Manuel Delgado-Fernández, Marius Henriksen, and Jonatan R. Ruiz. "Association of different levels of depressive symptoms with symptomatology, overall disease severity, and quality of life in women with fibromyalgia." *Quality of Life Research* 24, no. 12. 2015: 2951-2957.

Spiller H.A., H.L. Hays, G. Burns, M.J. Casavant, Severe elemental mercury poisoning managed with selenium and N-acetylcysteine administration, *Toxicol. Commun.* 1. 2017, (1): 24–28.

Srikuea R, Symons TB, Long DE, Lee JD, Shang Y, Chomentowski PJ et al. Association of fibromyalgia with altered skeletal muscle characteristics which may contribute to postexertional fatigue in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* . 2013, 65(2):519–28.

Tanabe K, A. Yamamoto, N. Suzuki, N. Osada, Y. Yokoyama, H. Samejima, A. Seki, M. Oya, T. Murabayashi, M. Nakayama, M. Yamamoto, Efficacy of oral magnesium administration on decreased exercise tolerance in a state of chronic sleep deprivation, *Jpn. Circ. J.* 1998, 62(5):341–346.

Tanaka M, S. Shimizu, W. Nishimura, O. Mine, M. Akatsuka, K. Inamori, H. Mori, Relief of neuropathic pain with intravenous magnesium, *masui, Jap. J. ANesthesiol.* 1998, 47(9):1109–1113.

Theadom, Alice, Mark Cropley, and Kirsty-Louise Humphrey. "Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia." *Journal of psychosomatic research* 62, no. 2 2007: 145-151.

Tipton K.D, T.A. Elliott, A.A. Ferrando, A.A. Aarsland, R.R. Wolfe, Stimulation of muscle anabolism by resistance exercise and ingestion of leucine plus protein, *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2009, 34(2): 151–161.

Totsch S.K, M.E. Waite, R.E. Sorge, Dietary Influence on Pain via the Immune System, Progress in Molecular Biology and Translational Science, Elsevier, 2015..

Tsai, Pei-Shan, Yen-Chun Fan, and Chun-Jen Huang. "Fibromyalgia is associated with coronary heart disease: a population-based cohort study." *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 40, no. 1. 2015: 37-42.

Tseng, Chun-Hung, Jiunn-Horng Chen, Yu-Chiao Wang, Ming-Chia Lin, and Chia-Hung Kao. "Increased risk of stroke in patients with fibromyalgia: a population-based cohort study." *Medicine* 95, no. 8. 2016.

Tugrul, G, N. Cuzdan Coskun, T. Sarpel, M. Sert, and E. Nazlican. "THU0559 Frequency of fibromyalgia syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus." 2016: 394-394.

Uçar, Mehmet, Ümit Sarp, Özgül Karaaslan, Ali Irfan Gül, Nermin Tanik, and Hasan Onur Arik. "Health anxiety and depression in patients with fibromyalgia syndrome." *Journal of International Medical Research* 43, no. 5. 2015: 679-685.

Ursini F, S. Naty, R.D. Grembale, Fibromyalgia and obesity: the hidden link, *Rheumatol. Int.* 2011, 31 (11): 1403–1408.

Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2013, 65(5):786-792.

Von Känel, Roland, Veronika Müller-Hartmannsgruber, Georgios Kokinogenis, and Niklaus Egloff. "Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain." *Pain medicine* 15, no. 9 . 2014: 1609-1618.

Wach, Jean, Marie-Claude Letroublon, Fabienne Coury, and Jacques Guy Tebib. "Fibromyalgia in spondyloarthritis: effect on disease activity assessment in clinical practice." *The Journal of rheumatology* 43, no. 11. 2016: 2056-2063.

Wachholtz, A, Binks M, Suzuki, A. and Eisenson, H. Sleep disturbance and pain in an obese residential treatment-seeking population. *The Clinical journal of pain.* 2009, 25(7): 584-589.

Wang H, Y. Xiong, C. Gong, L. Yin, L. Yan, X. Yuan, S. Liu, T. Shi, J. Dai, Effect of inhaled magnesium sulfate on bronchial hyperresponsiveness, *The Indian J. Pediatr.* 2015, 82(4):321–327.

Warner A.E, S.A. Arnsperger, Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D, *JCR: J. Clin. Rheumatol.* 2008, 14(1): 12–16.

Weglicki W.B, T.M. Phillips, Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/ neurogenic inflammation hypothesis, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1992, 263(3): R734–R737.

Whittaker, Anne, Monica Dinu, Francesca Cesari, Anna Maria Gori, Claudia Fiorillo, Matteo Becatti, Alessandro Casini, Rossella Marcucci, Stefano Benedettelli, and Francesco Sofi. "A khorasan wheat-based replacement diet improves risk profile of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a randomized crossover trial." *European journal of nutrition* 56, no. 3 . 2017: 1191-1200.

Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis.* 1997, 56(4):268-271.

Wolfe F. Fibromyalgianess. *Arthritis Rheum.* 2009, 61(6):715-716.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 , 62(5):600-610.

Wüllner U, P.-A. Löschmann, J.B. Schulz, A. Schmid, R. Dringen, F. Eblen, L. Turski, T. Klockgether, Glutathione depletion potentiates MPTP and MPP+ toxicity in nigral dopaminergic neurones, *Neuroreport* . 1996, 7(4): 921–923.

Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Kron M, Gottfries CG. A rating scale for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome (the fibro fatigue scale). *J Psychosom Res* . 2002, 52(6):501–9.